ROMÂNIA

Buletin informativ

An 19, Nr. 4 (76), trim. IV 2017

Agenția Națională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale

Hotărâri ale Consiliului ştiinţific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2017

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDM în trim. III 2017

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDM în trim. III 2017

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenţia de punere pe piaţă în România în trim. III 2017

Toate datele cuprinse în prezenta publicaţie reprezintă informaţii oficiale şi sunt sub autoritatea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Întregul conţinut al prezentei publicaţii se află sub protecţia legislativă integrală a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Orice valorificare a conţinutului prezentei publicaţii în scopul obţinerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă şi pasibilă de pedeapsă fără acordul excepţional al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Toate drepturile editoriale aparţin în exclusivitate Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

ISSN 1583-347X

CUPRINS

Hotărâri ale Consiliului ştiinţific al ANMDM

HOTĂRÂREA nr. 1/24.10.2017 de aprobare a modificării şi completării HCS nr. 4 din 27.03.2009 referitoare la aprobarea Ghidului privind schimbarea clasificării pentru eliberare a medicamentelor de uz uman ……..….5

HOTĂRÂREA nr. 2/24.10.2017 referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică în studiul clinic …….……...7

HOTĂRÂREA nr. 3/24.10.2017 referitoare la aprobarea şi revizuirea versiunii în limba română a unor Termeni Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru căi şi metode de administrare şi pentru formele farmaceutice dozate cu administrare orală ……..…..60

HOTĂRÂREA nr. 4/24.10.2017 referitoare la aprobarea şi revizuirea versiunii în limba română a unor Termeni Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru dispozitive de administrare, sisteme de închidere şi ambalaje **……..**102

HOTĂRÂREA Nr. 5/24.10.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Benfogamma 50 mg, drajeuri (benfotiaminum) ……..….124

HOTĂRÂREA Nr. 6/24.10.2017 referitoare la respingerea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Dona 1500 mg, pulbere pentru soluție orală (glucosaminum) ……...…125

HOTĂRÂREA Nr. 7/24.10.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Eptavit 2500 mg/880 UI, comprimate efervescente (combinații) ……..…126

HOTĂRÂREA Nr. 8/24.10.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului pentru eliberare a medicamentului Erdomed 225 mg, granule pentru suspensie orală (erdosteinum) ……...……127

HOTĂRÂREA Nr. 9/24.10.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Lagosa 150 mg, drajeuri (silibinum) ……...……128

HOTĂRÂREA Nr. 10/24.10.2017 referitoare la respingerea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului OMACOR 1000 mg, capsule moi (acid omega-3-esteri etilici 90) ……..…129

HOTĂRÂREA Nr. 11/24.10.2017 referitoare la respingerea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Robitussin junior 3.75 mg/ 5 ml, soluție orală și Robitussin antitussicum 7.5 mg / 5 ml soluție orală (dextromethorphanum) ……130

HOTĂRÂREA Nr. 12/24.10.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce priveşte clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Vigantoletten 500 UI, comprimate şi Vigantoletten 1000 UI (colecalciferolum) …….……131

HOTĂRÂREA Nr. 1/19.12.2017 referitoare la aprobarea Ghidului privind excipienţii care trebuie menţionaţi pe etichetă şi în prospectul medicamentelor de uz uman ……..…...132

HOTĂRÂREA Nr. 4/19.12.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Bilobil 40 mg capsule, Bilobil Forte 80 mg capsule, Bilobil Intens 120 mg capsule (ginkgo biloba) ……...160

HOTĂRÂREA Nr. 5/19.12.2017 referitoare la aprobarea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Diosmina Remedia 600 mg comprimate filmate (diosminum) ……161

HOTĂRÂREA Nr. 6/19.12.2017 referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Fucidin 20 mg/g, cremă și Fucidin 20 mg/g, unguent (acidum fusidicum) ……..……162

HOTĂRÂREA Nr. 7/19.12.2017 referitoare la aprobarea Ghidului privind redactarea autorizaţiei de punere pe piaţă şi a anexelor acesteia …….……163

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2017 175

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDM în trim. III 2017 183

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDM în trim III 2017...185

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenţia de punere pe piaţă în România în trim. III 2017 196

HOTĂRÂREA

Nr. 1/24.10.2017

de aprobare a modificării şi completării HCS nr 4 din 27.03.2009 referitoare la aprobarea Ghidului privind schimbarea clasificării pentru eliberare a medicamentelor de uz uman

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. I: Titlul Hotărârii Consiliului Stiinţific (HCS) al ANMDM nr. 4 din 27.03.2009 se modifică şi se completează astfel:

- HCS nr 4 din 27.03.2009 referitoare la adoptarea Ghidului privind aprobarea și schimbarea statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor de uz uman

Art. II: Anexa la HCS al ANMDM nr. 4 din 27.03.20**09** se modifică şi se completează astfel:

1. Art. 36 se modifică şi va avea următorul cuprins:

"Art. 36 – (1) Mărimea ambalajului, aprobată prin Autorizația de Punere pe Piață a oricărui medicament, trebuie stabilită în funcție de durata de tratament aprobată în RCP și prospect, corelat cu doza zilnică maximă și/sau cantitatea maximă de substanță activă pe ambalaj, recomandate de "*Council of Europe Commitee of ministers Resolution ResAP (2007)1 on the Classification of Medicines as Regards their Supply* "

2. Art. 60 se modifică şi va avea următorul cuprins:

„Art.60.

(2) Denumirea comercială nu poate fi aceeași pentru medicamente cu statut diferit în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor de uz uman.”

Art. III: După intrarea în vigoare a prezentei hotărâri, ANMDM va reevalua toate mărimile de ambalaj aprobate prin Autorizatiile de Punere pe Piață ale medicamentelor cu statut de eliberare fără prescripție medicală, modificând după caz, mărimile de ambalaj în conformitate cu prevederile prezentei hotărâri.

Art. IV: După intrarea în vigoare a prezentei hotărâri, mărimile de ambalaj aprobate prin Autorizațiile de Punere pe Piață vor corespunde statutului medicamentului respectiv în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 2/24.10.2017

referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică în studiul clinic

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se adoptă Ghidul privind buna practică în studiul clinic, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea nr. 39/27.10.2006 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică în studiul clinic.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

Cuprinsul broşurii investigatorului (exemplu)

Angajamentul de confidenţialitate (opţional)
Pagina cu semnături (opţional)

1. Cuprins

2. Rezumat

3. Introducere

4. Proprietăţi fizice, chimice, farmaceutice şi formulare

5. Studii non-clinice

   5.1. Introducere
   5.2. Farmacologie non-clinică
   5.3. Farmacocinetica şi metabolizarea **medicamentului** la animale
   5.4. Toxicologia

6. Efecte la om

   6.1. Introducere
   6.2. Farmacocinetica şi metabolizarea **medicamentului**
   6.3. Siguranţa şi eficacitatea
   6.4. Experienţa după punerea pe piaţă a **medicamentului**

7. Rezumatul datelor şi ghidul pentru investigator

N.B. Referiri la : 1. publicaţii
2. rapoarte

Aceste referiri trebuie să se găsească la sfârşitul fiecărui capitol.
Anexe (dacă există).

Anexa Nr. 2

Lista minimă a documentelor esenţiale necesare pentru desfăşurarea unui studiu clinic

a) Înainte de începerea fazei clinice a studiului

În perioada de elaborare a planului studiului trebuie întocmite şi introduse în dosare următoarele documente:

	Titlul documentului	**Scop**	**Dosarul**	
			Investigatorului/ Instituţiei	**Sponsorului**
1	**Broşura investigatorului**	Pentru demonstrarea cu documente a transmiterii către investigator a informaţiilor curente relevante cu caracter ştiinţific cu privire la medicamentul pentru investigaţie clinică	X	X
2	**Protocolul semnat şi amendamentele, dacă există, şi formularul de raportare a cazului**	Pentru demonstrarea cu documente a acordului între investigatori şi sponsor privind protocolul/amendamentele şi formularul de raportare a cazului	X	X
3	**Informaţii furnizate subiectului studiului clinic** **- Formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză (inclusiv toate traducerile necesare)** **- Oricare informaţie scrisă** **- Anunţurile, modalităţile de anunţ al subiecţilor despre iniţierea studiului în vederea recrutării subiecţilor (dacă sunt utilizate)**	Pentru demonstrarea cu documente a consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză Pentru dovedirea primirii în scris de către subiecţi a informaţiilor potrivite (din punct de vedere al conţinutului, limbajului şi formulării) ca bază pentru capacitatea acestora de a-şi exprima consimţământul în deplină cunoştinţă de cauză Pentru dovedirea caracterului corespunzător şi necoercitiv al măsurilor de recrutare	X X X	X X
4	**Aspectele financiare ale studiului**	Pentru demonstrarea cu documente a acordului între investigator/instituţie şi sponsor privind aspectele financiare ale studiului	X	X
5	**Documentul de asigurare (când este cerut)**	Pentru dovedirea disponibilităţii unei compensări a	X	X

		subiecţilor în cazul producerii de prejudicii asociate cu studiul		
6	**Contractul semnat între părţile implicate, de ex.:** **- investigator/instituţie şi sponsor** **- investigator/instituţie şi OCC** **- sponsor şi OCC** **- investigator/instituţie şi autorităţi (când este cerut)**	Pentru dovedirea încheierii de acorduri între părţile implicate	X X 	X X (când este cerut) X X
7	**Opinia pozitivă datată a** CNBMDM **privind următoarele:** **protocolul şi amendamentele** **formularul de raportare a cazului (dacă este necesar)** **formularul pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză** **oricare informaţie scrisă care urmează a fi prezentată subiectului** **anunţuri sau alte modalităţi de recrutare a subiecţilor (dacă există)** **compensarea subiecţilor (dacă există)** **oricare document care a primit opinie favorabilă.**	Pentru dovedirea evaluării studiului de către CNBMDM pentru obținerea unei opinii pozitive Pentru identificarea numărului de versiune a documentului/documentelor şi data acestuia/acestora	X	X
8	**Structura *Comisiei instituţionale de etică (CIE)***	Pentru dovedirea constituirii *Comisiei instituţionale de etică (CIE)* în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic	X	X (când este cerut)
9	**Aprobarea protocolului/Confirmarea primirii acestuia emisă de Agenţia Naţională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (unde este cazul)**	Pentru dovedirea aprobării prealabile din partea Agenţiei Naţionale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale pentru începerea studiului clinic, în conformitate cu reglementările legale în domeniu	X (unde se cere)	X (unde se cere)
10	**Curriculum vitae şi/sau alte documente relevante care să evidenţieze calificarea**	Pentru susținerea cu documente a calificărilor persoanelor selectate și eligibilității pentru desfăşurarea studiului şi/sau	X	X

	investigatorului şi a subinvestigatorului	asigurarea supravegherii medicale a subiecţilor		
11	**Valorile normale/limitele acestora pentru procedurile/testele medicale/ de laborator/tehnice incluse în protocol**	Pentru specificare pe bază de documente a valorilor normale şi/sau limitelor acestora pentru testele folosite	X	X
12	**Testele medicale/de laborator/ proceduri tehnice certificarea acestora sau acreditarea sau controlul de calitate efectuat şi/sau evaluarea externă a calităţii sau alte validări (când sunt cerute).**	Pentru demonstrarea cu documente a competenţei laboratorului în ceea ce priveşte efectuarea testelor şi susţinerea fiabilităţii rezultatelor	X (când se cere)	X
13	**Mostre de etichete ale ambalajelor medicamentului pentru investigaţie clinică**	Pentru demonstrarea cu documente a respectării legislaţiei în vigoare privind etichetarea şi a caracterului corespunzător al instrucţiunilor care urmează a fi transmise subiecţilor		X
14	**Instrucţiuni de manevrare a medicamentului pentru investigaţie clinică şi materialelor privind studiul (dacă nu sunt incluse în protocol sau în broşura investigatorului)**	Pentru susţinerea cu documente a instrucţiunilor necesare pentru asigurarea păstrării, ambalării, livrării şi dispunerii medicamentului pentru investigaţie clinică şi a materialelor necesare desfăşurării studiului	X	X
15	**Înregistrările transportului medicamentului pentru investigaţie clinică şi al materialelor necesare**	Pentru dovedirea cu documente a datelor de transport, numărului de serie şi a modalităţii de transport al medicamentului pentru investigaţie clinică şi materialelor pentru studiu. Permite urmărirea seriei medicamentului, verificarea condiţiilor de transport şi activităţile de gestiune	X	X
16	**Certificatul de analiză a medicamentului pentru investigaţie clinică transportat**	Pentru susţinerea cu documente a identităţii, purităţii şi concentraţiei medicamentului pentru investigaţie destinat folosirii în studiu		X
17	**Procedurile de decodificare în cazul studiilor de tip „orb”**	Pentru specificarea pe bază de documente a modalităţii de identificare în caz de urgenţă a unui medicament codificat, fără dezvăluirea codurilor pentru ceilalţi pacienţi rămaşi în studiu	X	X (a treia parte dacă este cazul)
18	**Lista de bază pentru randomizare**	Pentru documentarea metodei de randomizare a grupului		X

		de populaţie supus studiului		(a treia parte, dacă este cazul)
19	**Raportul de monitorizare anterior începerii studiului**	Pentru dovedirea cu documente a caracterului corespunzător al unității respective în vederea efectuării studiului în cauză (poate fi combinat cu pct. 20)		X
20	**Raportul de monitorizare a începerii studiului**	Pentru documentarea efectuării analizei procedurilor studiului împreună cu investigatorul şi echipa acestuia pentru studiu (poate fi combinat cu pct. 19)	X	X

b) În cursul desfăşurării studiului clinic

În plus faţă de documentele menţionate la litera a), în cursul studiului trebuie adăugate în dosare și următoarele documente, ca dovadă a introducerii în documentație a tuturor informaţiilor noi și relevante, pe măsura apariției acestora.

1	**Versiunile actualizate ale Broşurii investigatorului**	Pentru dovedirea primirii de către investigator a informaţiilor relevante, pe măsura apariției acestora	X	X
2	**Orice revizuire a:** **protocolului/amendamentelor şi formularului de raportare a cazului** **formularului pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză** **oricărei informaţii scrise transmise subiectului** **anunţurilor în vederea recrutării subiecţilor (dacă s-au folosit).**	Pentru confirmarea cu documente a revizuirilor documentelor respective asociate cu studiul și puse în practică în cadrul desfășurării acestuia	X	X
3	**Documentele datate care conțin opinia pozitivă a** CNBMDM **privind următoarele:** **- amendamente la protocol** **- revizuirea** **consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză** **oricărei informaţii scrise care urmează a fi transmisă subiectului** **anunţurilor pentru recrutarea subiecţilor (dacă au fost folosite**) **oricărui alt document pentru care există opinie favorabilă** **evaluarea continuă a studiului (când este cerută)**	Pentru demonstrarea cu documente a efectuării unei evaluări de către CNBMDM a amendamentelor şi/sau revizuirilor și a formulării unei opinii favorabile în raport cu acestea. Pentru identificarea numărului de versiune şi a datei documentului	X	X
4	**Aprobările/Înștiinţările emise de Agenţia Naţională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale necesare pentru:** **- amendamente la protocol şi alte documente**	Pentru demonstrarea cu documente a respectării cerinţelor de reglementare ale Agenţiei Naţionale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale	X (când sunt necesare)	X
5	**Curriculum vitae pentru noii investigatori**	(a se vedea lit. a), pct. 10)	X	X

	şi/sau subinvestigatori			
6	**Actualizarea valorilor normale/ limitelor pentru testele medicale/de laborator/procedurile tehnice incluse în protocol**	Pentru susținerea cu documente a valorilor normale şi intervalelor de variaţie revizuite în cursul studiului (a se vedea lit. a), pct. 11)	X	X
7	**Teste medicale/de laborator/proceduri tehnice actualizate certificarea sau acreditarea sau efectuarea controlului de calitate şi/sau evaluarea externă a calităţii sau alte validări (când sunt cerute)**	Pentru dovedirea cu documente a menținerii caracterului corespunzător al testelor pe toată durata studiului	X (unde este necesar)	X
8	**Documente privind transportul medicamentului pentru investigaţie clinică şi al materialelor pentru studiul clinic**	(a se vedea lit. a), pct. 15)	X	X
9	**Certificatul de analiză pentru seriile noi de medicament pentru investigaţie clinică**	(a se vedea lit. a), pct. 16.)		X
10	**Raportul de vizită de monitorizare**	Pentru demonstrarea cu documente a efectuării vizitei monitorului la locul de desfășurare a studiului şi a constatărilor făcute		X
11	**Alte comunicări relevante pe lângă vizitele la locul de desfășurare a studiului - adrese - procese verbale - consemnări ale convorbirilor telefonice**	Pentru dovedirea cu documente a oricărui acord sau discuţii relevante privind administrarea studiului, nerespectarea protocolului, desfăşurarea studiului, raportarea evenimentelor adverse	X	X
12	**Formularele semnate de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză**	Pentru demonstrarea cu documente a obţinerii consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză înainte de începerea studiului, în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic şi cu protocolul precum şi a datei, anterioare participării efective a fiecărui subiect la studiu. Pentru confirmarea cu documente a acceptului de acces direct (a se vedea lit. a), pct. 3)	X	
13	**Documentele sursă**	Pentru dovedirea cu documente a existenţa subiectului şi	X	

		susținerea integrității datelor colectate în cursul studiului. Pentru includerea documentelor originale privind studiul, tratamentul medical şi istoricul fiecărui subiect		
14	**Formularul de raportare a cazului completat, semnat şi datat**	Pentru demonstrarea cu documente a confirmării observaţiilor înregistrate de către investigator sau persoana autorizată din echipa acestuia	X (copia)	X (originalul)
15	**Consemnarea corecturilor operate în formularul de raportare a cazului**	Pentru demonstrarea cu documente a tuturor modificărilor/ completărilor/corecturilor operate în formularul de raportare a cazului după înregistrarea datelor inițiale	X (copie)	X (original)
16	**Înştiinţarea sponsorului de către investigator privind evenimentele adverse grave şi rapoartele referitoare la acestea**	Înştiinţarea sponsorului de către investigator privind evenimentele adverse grave şi rapoartele respective conform secțiunea V.11. „Raportarea privind siguranţa”.	X	X
17	**Raportarea privind reacţiile adverse grave şi neaşteptate şi alte informaţii referitoare la siguranţă transmise de sponsor și/sau investigator către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale și** CNBMDM**, atunci când este cazul**	Înştiinţarea de către sponsor a Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale și CNBMDM privind reacţiile adverse grave şi neaşteptate, în conformitate cu secțiunea VI.17 şi a altor informaţii referitoare la siguranţă, conform art. 157.	X (unde este necesar)	X
18	**Transmiterea de către sponsor către investigatori a informaţiilor referitoare la siguranţă**	Înştiinţarea investigatorilor de către sponsor cu privire la informații de siguranţă, în conformitate cu art. 157.	X	X
19	**Rapoartele intermediare sau anuale către** CNBMDM **şi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale**	Prezentarea de rapoarte intermediare sau anuale către CNBMDM, în concordanţă cu secțiunea V.10. şi către autorităţi conform art. 160.	X	X (când sunt cerute)
20	**Tabelul subiecţilor pentru selecţie**	Pentru demonstrarea cu documente a identificării subiecţilor intraţi în selecţia în vederea studiului	X	X (când este cerută)
21	**Lista codurilor de identificare a subiecţilor**	Pentru demonstrarea cu documente a respectării de către investigator/instituţie a confidenţialității listei cu numerele repartizate și numele corespunzătoare ale tuturor subiecţilor incluşi în studiu, la înrolarea în studiu. Permite investigatorului/instituţiei să stabilească	X	

		identitatea oricărui subiect		
22	**Tabelul/Registrul subiecţilor incluşi**	Pentru demonstrarea cu documente a cronologiei înrolării subiecţilor, după numărul de studiu acordat fiecăruia	X	
23	**Gestionarea medicamentului pentru investigaţie clinică la locul de desfășurare a studiului**	Pentru demonstrarea cu documente a utilizării medicamentului pentru investigaţie clinică conform protocolului	X	X
24	**Documentul cu specimene de semnături**	Pentru demonstrarea cu documente a semnăturilor şi iniţialelor tuturor persoanelor autorizate să introducă informaţii şi/sau să opereze corecturi în formularul de raportare a cazului	X	X
25	**Înregistrarea probelor de lichide din organism/ţesut păstrate (dacă există)**	Pentru demonstrarea cu documente a modului de identificare a probelor şi a locului de păstrare a acestora, în caz de necesitate a repetării analizelor	X	X

c) După închiderea studiului clinic

După închiderea studiului, toate documentele cuprinse la literele a) şi b) trebuie îndosariate împreună cu următoarele:

1	**Gestionarea medicamentului pentru investigaţie clinică la locul de desfăşurare a studiului**	Pentru demonstrarea cu documente a folosirii medicamentului pentru investigaţie clinică în concordanţă cu protocolul. Pentru demonstrarea cu documente a datelor contabile finale privitoare la gestionarea medicamentului pentru investigaţie clinică primit la locul de desfăşurare a studiului, repartizat subiecţilor, returnat de către subiecţi şi returnat sponsorului	X	X
2	**Documentaţia privind distrugerea medicamentului pentru investigaţie clinică**	Pentru demonstrarea cu documente a distrugerii medicamentelor pentru investigaţie clinică rămase nefolosite, efectuate de către sponsor sau la locul de desfăşurare a studiului	X (dacă s-a făcut la locul studiului)	X
3	**Lista completă a codurilor de identificare a subiecţilor**	Permite identificarea tuturor subiecţilor incluşi în studiu în caz de necesitate a unor acțiuni de urmărire. Lista trebuie păstrată în condiţii de confidenţialitate pe toată perioada convenită.	X	
4	**Certificatul de audit (dacă este disponibil)**	Pentru demonstrarea cu documente a efectuării auditului		X
5	**Raportul de monitorizare a închiderii studiului**	Pentru demonstrarea cu documente a realizării tuturor activităţilor necesare pentru închiderea studiului şi a includerii în dosarele potrivite a copiilor după documentele esenţiale		X
6	**Documentaţia privind repartizarea tratamentului şi documentaţia pentru decodificare**	Returnată către sponsor pentru justificarea oricărei eventuale decodificări		X
7	**Raportul final al investigatorului către**CNBMDM**, dacă este cazul, şi către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale**	Pentru demonstrarea cu documente a închiderii studiului	X	
8	**Raportul studiului clinic**	Pentru demonstrarea cu documente a rezultatelor şi interpretării studiului	X (dacă este cazul)	X

Ghidul

privind buna practică în studiul clinic

Cuprins

CAPITOLUL I Introducere……4
CAPITOLUL II……5
Glosar……5
CAPITOLUL III……9
Principiile privind buna practică în studiul clinic……9
CAPITOLUL IV……10
Comisia Naţională de Bioetică a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)
IV. 1. Responsabilităţi……10
IV.2. Structură, funcţii şi mod de lucru……11
IV.3. Proceduri……12
IV. 4. Înregistrări……12
CAPITOLUL V……13
Investigatorul……13
V.1. Calificările investigatorului şi acordurile încheiate de acesta……13
V.2. Resursele adecvate……13
V.3. Îngrijirile medicale penrtu subiecţii studiului……14
V.4. Comunicarea cu CNBMDM……14
V.5. Respectarea protocolului……14
V.6. Medicamentul/Medicamentele pentru investigaţie clinică……15
V.7. Proceduri de randomizare şi de dezvăluire a codului……15
V.8. Consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză al subiecţilor studiului……15
V.9. Înregistrarea şi raportarea……18
V.10. Rapoartele de desfăşurare a studiului……19
V.11. Raportarea privind siguranţa……19
V.12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia……20
V.13. Raportul final al investigatorului……20
CAPITOLUL VI……20
Sponsorul……20
VI.1. Asigurarea calităţii şi controlul calităţii……21

VI.2. Organizaţia de cercetare prin contract (OCC)……..22
VI.3. Expertiza medicală……...22
VI.4. Proiectarea studiului…….22
VI.5. Organizarea studiului, manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor……22
VI. 6. Selecţia investigatorului……..24
VI.7. Repartizarea responsabilităţilor……24
VI.8. Compensarea subiecţilor şi a investigatorilor……..24
VI.9. Aspectele financiare…….24
VI.10. Înştiinţarea/Solicitarea adresată autorităţii competente……24
VI.11. Confirmarea verificării de către CNBMDM……..25
VI.12. Informaţii privind medicamentul pentru investigaţie clinică…….25
VI.13. Fabricarea, ambalarea, etichetarea şi codificarea medicamentului pentru investigaţie clinică……25
VI.14. Aprovizionarea cu medicamentul pentru investigaţie clinică şi manevrarea acestuia…..26
VI.15. Accesul la înregistrări ……26
VI.16. Informaţii privind siguranţa administrării medicamentului pentru investigaţie clinică….27
VI.17. Raportarea reacţiilor adverse……..27
VI.18. Monitorizarea……..27
VI.18.1. Scopul ……27
VI.18.2. Selecţia şi calificarea monitorilor 27
VI.18.3. Amploarea monitorizării şi tipul de monitorizare.....27
VI.18.4. Responsabilităţile monitorului 28
VI.18.5. Proceduri de monitorizare.....30
VI.18.6. Raportul de monitorizare 30
VI.19. Auditul ……...30
VI.19.1. Scopul.....30
VI.19.2. Selecţia şi calificarea persoanelor care efectuează auditul 31
VI.19.3. Proceduri de audit 31
VI.20. Abaterea de la complianţă……..31
VI.21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia……31
VI.22. Rapoartele studiului clinic……..32
VI.23. Studii multicentrice…….……32
CAPITOLUL VII…….……..……32
Protocolul studiului clinic şi amendamentele la protocol……...……..32
VII.1. Informaţii generale……..32
VII.2. Informaţii de fond……33
VII.3. Obiectivele şi scopul studiului……33

VII.4. Proiectul studiului……..……..33
VII.5. Selecţia şi retragerea subiecţilor…….33
VII.6. Tratamentul care se administrează subiecţilor……34
VII.7. Evaluarea eficacităţii……...34
VII.8. Evaluarea siguranţei……34
VII.9. Informaţii statistice……..34
VII.10. Accesul direct la documentele sursă ……35
VII.11. Asigurarea calităţii şi controlul calităţii……35
VII.12. Aspecte de etică……..…35
VII.13. Manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor…….35
VII.14. Finanţarea şi asigurarea……..…35
VII.15. Politica privind publicarea……35
VII.16. Date suplimentare…….35
CAPITOLUL VIII……...……..……35
Broşura investigatorului……..……..35
VIII.1. Introducere…….35
VIII.2. Consideraţii generale…….36
VIII.2.1. Pagina de gardă……...36
VIII.2.2. Declaraţia de confidenţialitate.....36
VIII.3. Conţinutul broşurii investigatorului…….....36
VIII.3.1. Cuprins 36
VIII.3.2. Rezumat.....37
VIII.3.3. Introducere.....37
VIII.3.4. Proprietăţi fizice, chimice şi farmaceutice şi formulare.....37
VIII.3.5.Studii non-clinice 37
VIII.3.5.1.Introducere.....37
VIII.3.5.2.Farmacologia non-clinică.....38
VIII.3.5.3.Farmacocinetica şi metabolizarea medicamentului la animale 38
VIII.3.5.4.Toxicologia.....38
VIII.3.6. Efecte la om.....38
VIII.3.6.1. Introducere.....38
VIII.3.6.2. Farmacocinetica şi metabolizarea medicamentului la om:.....39
VIII.3.6.3. Siguranţa şi eficacitatea:.....39
VIII.3.7. Rezumatul datelor şi îndrumări pentru investigator 39
CAPITOLUL IX…… ……..……40
Documentele esenţiale pentru desfăşurarea unui studiu clinic…….……40
IX.1. Introducere……40

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1.- **Prezentul ghid privind** buna practică în studiul clinic **constituie o traducere în limba română a** Ghidului pentru buna practică în studiul clinic al Comitetului pentru Medicamente Brevetate (Committee for Proprietary Medicinal Products = CPMP) / Conferinţa Internaţională pentru Armonizare (International Conference on Harmonization = ICH) 135/95 E6 (R2), modificat în 2016.

Art. 2.- (1) **Ghidul privind** bună practică în studiul clinic reprezintă un standard internaţional pentru etica şi calitatea ştiinţifică în domeniul proiectării, efectuării, înregistrării şi raportării studiilor clinice la om, care facilitează acceptarea reciprocă a datelor de către autorităţile competente în domeniul medicamentului.

(2) Respectarea acestui standard garantează publicului faptul că drepturile, siguranţa şi confortul subiecţilor studiului sunt protejate conform principiilor care au la bază "Declaraţia pentru drepturile omului" de la Helsinki cu modificările ulterioare şi că datele studiului clinic sunt credibile.

Art. 3. - **Prezentul ghid privind** buna practică în studiul clinic trebuie respectat atunci când sunt pregătite datele referitoare la studii clinice care urmează să fie transmise la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, precum şi în desfăşurarea studiilor clinice.

Art. 4. – (1) Principiile stabilite în prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic pot fi aplicate şi în alte investigaţii clinice cu posibil impact asupra sănătăţii şi stării de bine a subiecţilor umani.

(2) De la elaborarea ghidului ICH privind buna practică în studiul clinic, amploarea, complexitatea şi costul studiilor clinice au crescut. Evoluţiile tehnologice şi procesele de management al riscului oferă noi oportunităţi de creştere a eficienţei şi de concentrare pe activităţile relevante. La data elaborării textului ghidului ICH E6(R1) privind buna practică în studiul clinic, studiile clinice se efectuau într-un sistem bazat în mare parte pe utilizarea hârtiei. Progresele în utilizarea înregistrării şi raportării electronice a datelor facilitează implementarea altor abordări. De exemplu, în prezent, monitorizarea centralizată poate oferi un beneficiu superior, în cazul unei game mai largi de studii clinice decât se sugera în textul iniţial. Astfel se explică modificarea acestui ghid, în scopul încurajării implementării unei abordări superioare şi mai eficiente în ceea ce priveşte proiectarea, efectuarea, supravegherea, documentarea şi raportarea studiilor clinice, continuând în acelaşi timp să asigure protecţia subiecţilor umani şi veridicitatea rezultatelor studiului. Totodată, s-au actualizat şi standardele privind înregistrările electronice şi documentele esenţiale în vederea creşterii calităţii şi eficienţei studiilor clinice.

(3) Acest ghid trebuie interpretat în coroborare cu alte ghiduri ICH relevante pentru efectuarea studiilor clinice (E2A managementul datelor clinice de siguranţă, E3 raportarea studiului clinic, E7 grupul de populaţie vârstnică, E8 consideraţii generale despre studii clinice implementat prin Hotărârea Consiliului ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului nr.40/2006, E9 principiile statistice, E11 grupul de populaţie pediatrică implementat prin Hotărârea Consiliului ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului nr.41/2006).

(4) Modificările şi completările integrate în Ghidul ICH privind bună practică în studiul clinic reprezintă un standard unificat aplicabil în UE, Japonia, SUA, Canada şi Elveţia, pentru facilitarea acceptării reciproce a datelor din studiile clinice de către autorităţile competente în domeniul medicamentului din aceste teritorii. In caz de conflict între textul

ghidului ICH E6(R1) şi textul modificărilor şi completărilor la ghidul ICH E6(R2), prioritate are versiunea cu modificări şi completări.

CAPITOLUL II

Glosar

Art. 5. - În cadrul **prezentului ghid privind** buna practică în studiul clinic se utilizează următoarele definiţii:

1. *Acces direct* - dreptul de a examina, analiza, verifica şi reproduce orice înregistrare şi raport important pentru evaluarea studiului clinic; fiecare parte interesată care beneficiază de acces direct (de ex. autorităţi competente din ţară sau străinătate, monitorii sponsorului sau persoanele care efectuează auditul) trebuie să ia toate măsurile judicioase de precauţie pentru a respecta reglementările referitoare la păstrarea confidenţialităţii privind identitatea subiecţilor şi informaţiile considerate proprietate a sponsorului.
2. *Amendament la protocol* - prezentare în scris a modificării/modificărilor protocolului sau explicarea/clarificarea oficială a acestuia.
3. *Aprobare (cu referire la Comisia de etică)* - decizie pozitivă a Comisiei de etică prin care confirmă că au fost analizate documentele necesare şi că studiul clinic poate fi desfăşurat în instituţia propusă deoarece există condiţii corespunzătoare, se respectă regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările legale în vigoare.
4. *Asigurarea calităţii* - toate acţiunile planificate şi sistematice, stabilite în vederea asigurării efectuării studiului şi producerii de date, al susţinerii acestora cu documente (înregistrării acestora) şi raportării în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările legale în vigoare în domeniu.
5. *Audit* - control independent şi sistematic al activităţilor întreprinse pentru studiul clinic şi al documentelor acestuia, efectuat în vederea confirmării desfăşurării activităţilor evaluate asociate cu un studiu clinic, a înregistrării şi analizării datelor, precum şi a raportării corecte a acestora, în conformitate cu protocolul, procedurile standard de operare (PSO) ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările legale în vigoare.
6. *Audit trail* - documentaţia care permite reconstituirea evoluţiei evenimentelor
7. *Autoritate competentă* - organismul împuternicit să elaboreze reglementări (Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale), care analizează datele clinice prezentate şi efectuează inspecţii.
8. *Broşura investigatorului* – ansamblu de date clinice sau non-clinice privind **medicamentul/medicamentele pentru investigaţie clinică** şi care sunt relevante pentru studiul acestuia/acestora la om (a se vedea Capitolul VIII „Broşura investigatorului”)
9. *Certificat de audit* - declaraţia prin care persoana care efectuează auditul confirmă efectuarea acestei activități.
10. *Cod de identificare a subiectului* – indicativ din cadrul sistemului unic de identificare alocat de către investigator fiecărui subiect al studiului pentru a proteja identitatea acestuia şi destinat folosirii în locul numelui subiectului la raportarea de către investigator a evenimentelor adverse şi/sau a altor date ale studiului.
11. *Comisie de coordonare* - comisie pe care o poate organiza un sponsor în vederea coordonării unui studiu multicentric.
12. *Comisie independentă pentru monitorizarea datelor (CIMD)* - comisie independentă, care poate fi stabilită de sponsor, pentru evaluarea periodică a desfăşurării studiului, a datelor de siguranţă şi a obiectivelor şi a criteriilor finale de eficacitate şi în vederea recomandării de continuare, modificare sau oprire a studiului.

13. *Comisia Naţională de Bioetică a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)* – organism independent, constituit din profesionişti din domeniul sănătăţii şi din membri de alte profesii, însărcinat cu protejarea drepturilor, siguranţei şi stării de bine a participanţilor la un studiu şi cu asigurarea publicului cu privire la realizarea acestei protecţii, printre altele, prin analiza şi formularea unei opinii asupra protocolului studiului, asupra caracterului corespunzător al investigatorilor şi unităţii de desfăşurare, precum şi asupra metodelor şi documentelor care urmează a fi utilizate pentru informarea participanţilor la studiu, în vederea obţinerii consimţământului acestora exprimat în cunoştinţă de cauză.

14. *Complianţă (privind studiul clinic)* - respectarea tuturor reglementărilor referitoare la studiul clinic, a regulilor de bună practică în studiul clinic şi a altor reglementări legale în vigoare.

15. *Confidenţialitate* - prevenirea dezvăluirii către persoane neautorizate a informaţiilor aflate în proprietatea sponsorului sau a celor referitoare la identitatea subiectului.

16. *Comisie instituţională de etică (CIE)* – organism independent, constituit din membri din domeniul medical, ştiinţific şi nemedical, a cărui responsabilitate este să asigure protecţia drepturilor, a siguranţei şi stării de bine a subiecţilor implicaţi în studiu; acesta acţionează printre altele prin evaluarea, formularea unei opinii privitoare la protocolul studiului clinic şi verificarea continuă a acestuia precum şi a amendamentelor acestuia precum şi a metodelor şi materialelor care urmează a fi utilizate în vederea obţinerii şi înregistrării consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză.

17. *Stare de bine (a subiecţilor studiului)* - integritatea fizică şi mintală a subiecţilor participanţi la studiul clinic.

18. *Consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză* – proces prin care subiectul unui studiu îşi confirmă în mod voluntar decizia de participare la un anumit studiu, după primirea de informaţii privitoare la toate aspectele studiului clinic respectiv, de relevanţă pentru decizia de participare a subiectului în cauză. Exprimarea consimţământului în cunoştinţă de cauză este documentată într-un formular de consimţământ informat scris, semnat şi datat.

19. *Contract* - acord scris, datat şi semnat între două sau mai multe părţi implicate, în care se precizează modalităţile de delegare şi distribuire a sarcinilor şi obligaţiilor precum şi cele de abordare a aspectelor financiare, dacă este cazul; protocolul poate fi folosit ca bază a unui contract.

20. *Controlul calităţii* – tehnici de lucru aplicate şi activităţi întreprinse în cadrul sistemului de asigurare a calităţii, destinate verificării îndeplinirii cerinţelor privind calitatea în ceea ce privește activitățile desfăşurate în studiu.

21. *Date sursă* - toate informaţiile sub formă de înregistrări originale şi copii autentificate ale înregistrărilor originale privind constatări clinice, observaţii sau alte activităţi desfăşurate în cadrul studiului clinic, necesare pentru reconstituirea şi evaluarea studiului; datele sursă constituie conținutul documentelor sursă, înregistrărilor originale sau al copiilor autentificate.

22. *Documente sursă* - documentele, datele şi înregistrările originale (de ex. registre de spital, grafice clinice şi de evoluţie, buletine de laborator, însemnări, foi de observaţie a subiecţilor sau liste de control pentru evaluarea acestora, chestionare pentru subiecți, documente privind eliberarea de medicamente din farmacie, date înregistrate de instrumente automate, copii sau transcrieri a căror corectitudine este confirmată prin verificare, microfişe, negative de fotografii, microfilme sau înregistrări pe suporturi magnetice, radiografii, dosare ale subiecţilor şi înregistrări din farmacie, laboratoare şi departamentele tehnico-medicale implicate în studiul clinic).

23. *Documentaţie* - toate înregistrările, indiferent de formă (inclusiv dar fără a se limita la înregistrări scrise, pe suport electronic, magnetic sau optic, scanări, radiografii şi electrocardiograme) care descriu sau înregistrează metodele, modul de efectuare şi/sau rezultatele studiului, factorii care influenţează studiul şi acţiunile întreprinse.

24. *Documente esenţiale* - documente care permit, atât în mod individual cât şi în ansamblu, evaluarea modului de desfăşurare a studiului şi calităţii datelor obţinute (a se vedea Capitolul IX „Documente esenţiale pentru efectuarea studiului clinic").

25. *Eveniment advers grav sau reacţie adversă gravă* - orice eveniment sau reacţie adversă care, indiferent de doză, cauzează moartea, pune în pericol viaţa participantului, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă dizabilitate ori incapacitate semnificative sau de durată ori determină apariţia unei anomalii sau o malformaţii congenitale.

26. *Eveniment advers* - orice manifestare nocivă apărută la un participant la un studiu clinic căruia i s-a administrat un medicament şi care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament.

27. *Formular de raportare a cazului* - document pe suport hârtie, optic sau electronic, destinat înregistrării tuturor informaţiilor impuse prin protocol despre fiecare subiect, document care trebuie trimis sponsorului.

28. *Inspecţie* - activitate desfăşurată de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale şi care constă din verificarea oficială a documentelor, unităților, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calităţii şi al oricărui alt element considerate de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale a fi în legătură cu studiul clinic, aflate la locul de desfășurare a studiului, în localurile sponsorului şi/sau ale organizaţiei de cercetare prin contract sau în oricare altă unitate în care Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale consideră necesară o inspecţie.

29. *Instituţie (medicală)* - oricare unitate, agenţie, institut sau unitate, publice ori private, care desfăşoară activitate medicală sau stomatologică și în care se desfăşoară studii clinice.

30. *Investigator* - medic sau o persoană care exercită o profesiune agreată în România în vederea desfăşurării de studii clinice conform legislaţiei în vigoare, pe baza cunoştinţelor ştiinţifice şi a experienţei în domeniul îngrijirii pacienţilor pe care le necesită aceasta; investigatorul este responsabil de desfăşurarea studiului clinic într-un centru; în cazul studiilor efectuate de către o echipă într-un centru, investigatorul este conducătorul echipei şi poate fi numit investigator principal.

31. *Investigator/Instituţie* - expresie care se referă la „investigator ***şi*** instituţie" conform prevederilor din reglementările în vigoare.

32. *Investigator coordonator* - investigator investit cu responsabilitatea coordonării investigatorilor care participă la un studiu multicentric.

33. *Înregistrare medicală originală* - a se vedea *Documentele sursă*.

34. *Locul de desfăşurare a studiului* – unitatea/unitățile unde se desfăşoară efectiv activităţile legate de studiul clinic.

35. *Martor imparţial* - persoană neimplicată în studiu, care nu poate fi influenţată de persoanele implicate în studiu, care asistă procesul de obţinere a consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză în cazul în care subiectul sau reprezentantul legal al acestuia nu poate să citească şi care citeşte atât formularul de obţinere a consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză cât şi fiecare dintre informaţiile scrise prezentate subiectului.

36. *Medicament de referinţă* - medicament folosit într-o investigaţie ca medicament comparator sau medicament deja autorizat pentru punere pe piaţă (de ex. martor activ) sau placebo, folosit ca referinţă în studiul clinic

37. *Medicament pentru investigaţie clinică* - forma farmaceutică a unei substanţe active sau placebo care se testează ori se utilizează ca referinţă într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele deja autorizate pentru punere pe piaţă dar care sunt utilizate, prezentate sau ambalate diferit în raport cu forma autorizată ori care sunt utilizate pentru o indicaţie neautorizată sau în vederea obţinerii de informaţii mai ample asupra formei sau indicației autorizate.

38. *Monitorizare* - activitatea de supraveghere a evoluţiei studiului clinic şi de asigurare a desfăşurării, înregistrării şi raportării în concordanţă cu protocolul, procedurile standard de operare, regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările legale în domeniu.

39. *Opinie (cu referire la Comisia de etică)* - evaluare şi/sau recomandare făcută de Comisia de etică.

40. *Organizaţie de cercetare prin contract (OCC)* - persoană sau o organizaţie (comercială, academică sau de alt tip) angajată prin contract de către sponsor în vederea efectuării în locul sponsorului a uneia sau mai multora dintre îndatoririle sau funcţiile acestuia.

41. *Procedeu „orb”* - procedeul prin care una sau mai multe părţi implicate în studiul clinic nu este/sunt informată/informate cu privire la repartizarea tratamentului; procedeul „simplu orb” constă, în general, în lipsa de informare a subiecţilor studiului, iar procedeul „dublu orb” se referă la neinformarea subiecţilor studiului, investigatorilor, monitorilor şi, în unele cazuri, a analiştilor despre produsul/produsele care se administrează.

42. *Procedură standard de operare (PSO)* - instrucţiuni scrise, detaliate, elaborate în vederea asigurării uniformităţii execuţiei pentru fiecare operaţiune din cadrul studiului clinic.

43. *Protocol* - document care descrie obiectivul/obiectivele, concepţia, metodologia, aspectele statistice şi organizarea unui studiu; termenul „protocol” se referă la protocolul ca atare, precum și la versiunile sale succesive şi amendamentele acestuia.

44. *Randomizare* - procesul de repartizare a subiecţilor studiului în grupuri pentru tratament sau pentru control, prin folosirea unui element de hazard prin intermediul căruia să se reducă posibilitatea de influenţare a rezultatelor studiilor prin eroare sistematică.

45. *Raport privind auditul* - raport scris elaborat de auditorulsponsorului și care conţine rezultatele auditului.

46. *Raport al studiului clinic* - prezentare în scris a studiului clinic, efectuat asupra subiecţilor umani, prin administrarea unui produs în scop terapeutic, profilactic sau de diagnostic, în care descrierea, prezentarea şi analiza clinică şi statistică sunt integrate într-un singur document (a se vedea Ghidul privind structura şi conţinutul raportului studiului clinic).

47. *Raport al studiului într-o fază intermediară* - raport al rezultatelor intermediare şi evaluarea acestora pe baza analizelor făcute în cursul studiului.

48. *Raport de monitorizare* – raport redactat de către monitor şi adresat sponsorului după fiecare vizită la locul de desfăşurare a studiului şi/sau alte comunicări legate de studiu în conformitate cu PSO ale sponsorului.

49. *Reacţie adversă* - orice răspuns nociv şi nedorit la un **medicament pentru investigaţie clinică**, oricare ar fi doza administrată.

50. *Reacţie adversă neaşteptată* - reacţie adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informaţiile despre medicament, cum ar fi, de exemplu, broşura investigatorului pentru un medicament pentru investigaţie clinică neautorizat ori Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) în cazul unui medicament autorizat.

51. *Reglementări legale în vigoare* - orice lege şi reglementare care se referă la desfăşurarea de studii clinice pentru investigarea unui medicament.

52. *Reguli de bună practică în studiul clinic* - standard în funcţie de care se realizează proiectarea, organizarea, desfăşurarea, monitorizarea, auditul, înregistrarea, analiza şi raportarea studiului clinic, şi care constituie garanţia atât a credibilităţii şi corectitudinii datelor şi rezultatelor raportate, cât şi protecţiei efective a drepturilor şi integrităţii subiecţilor precum şi a confidenţialităţii acestora.

53. *Reprezentant legal acceptat* - persoană fizică sau juridică sau alt organism autorizat legal în vederea exprimării consimţământului în numele unui posibil subiect, în cazul participării acestuia la un studiu clinic.

54. *Sponsor* – persoană, companie, instituţie sau organizaţie responsabilă de iniţierea, gestionarea şi/sau finanţarea unui studiu clinic.

55. *Sponsor - Investigator* - persoană care iniţiază şi organizează, singură sau în colaborare, un studiu clinic şi sub a cărei îndrumare se administrează medicamentul pentru investigaţie clinică la subiectului studiului; obligaţiile sponsorului-investigator includ atât pe cele ale sponsorului şi cât şi pe cele ale investigatorului.

56. *Studiu clinic* - orice investigaţie efectuată asupra subiecţilor umani, pentru a descoperi sau a confirma efectele clinice, farmacologice şi/sau alte efecte farmacodinamice ale unuia sau mai multor medicamente pentru investigaţie clinică şi/sau pentru a identifica orice reacţie adversă la unul sau mai multe medicamente pentru investigaţie clinică şi/sau pentru a studia absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi eliminarea unuia sau mai multor medicamente pentru investigaţie clinică, în vederea evaluării siguranţei şi/sau eficacităţii acestora; noţiunea se referă și la studiile clinice efectuate într-un centru unic sau în centre multiple, într-una sau mai multe ţări.

57. *Studiu clinic multicentric* - studiul clinic efectuat după un singur protocol, dar în mai multe centre şi deci de mai mulți investigatori, centrele în care se efectuează studiul putând să se găsească numai în România sau în mai multe ţări.

58. *Studiu non-clinic* - studii biomedicale care nu sunt efectuate pe subiecţi umani.

59. *Subiect al studiului* – persoană care participă la un studiu clinic, în calitate fie de primitor al medicamentului pentru investigaţie clinică, fie de martor.

60. *Subiecţi vulnerabili* - persoane a căror intenție de a participa ca voluntari în studiul clinic poate fi influențată în mod incorect, justificat sau nu, de speranţa obținerii unor beneficii prin participare sau, în caz de refuz, de teama unor represalii din partea unor superiori ierarhici din structura din care fac parte; printre exemplele de subiecţi vulnerabili se pot enumera studenţii la medicină, farmacie, stomatologie sau cursanţi ai studiilor medii medicale, personal subordonat spitalului şi laboratorului, angajaţi în industria farmaceutică, membri ai forţelor armate şi persoane aflate în detenţie; alţi subiecţi vulnerabili pot fi pacienţii cu boli incurabile, persoane internate în unităţi ajutătoare, şomeri sau persoane foarte sărace, grupuri etnice minoritare, persoane fără locuinţă, nomazi, refugiaţi, minori şi persoanele incapabile să îşi exprime consimţământul în cunoştinţă de cauză.

61. *Subinvestigator* - orice persoană, membră a echipei studiului clinic, desemnată şi controlată de investigator în vederea îndeplinirii unor proceduri critice legate de studiu şi/sau luării de decizii importante în privinţa studiului clinic, la locul de desfăşurare a acestuia (de ex. asociaţi, rezidenţi, cercetători) (a se vedea, de asemenea, *Investigatorul*).

62. Copie autentificată - copie (indiferent de tipul de suport utilizat) a documentului original, care a fost verificată (conform unei semnături şi date sau prin generarea printr-un proces validat), din punct de vedere al concordanței informației cu originalul, inclusiv în ceea ce privește datele care prezintă contextul, conţinutul şi structura.

63. Plan de monitorizare – document care descrie strategia, metodele, responsabilităţile şi cerinţele pentru monitorizarea studiului.

64. Validarea sistemelor computerizate – procesul de stabilire şi susținere cu documente a posibilității de respectare consecventă a cerințelor specifice ale unui sistem computerizat, începând cu proiectarea şi terminând cu scoaterea din funcţiune a sistemului sau cu tranziţia la un nou sistem. Abordarea demersului de validare trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscului care să ia în considerare utilizarea sistemului avută în vedere precum şi potenţialul acestuia de a afecta protecţia subiecţilor umani şi veridicitatea rezultatelor studiului.

CAPITOLUL III

Principiile privind buna practică în studiul clinic

Art. 6. - Studiile clinice trebuie efectuate în conformitate cu principiile etice care îşi au originea în „Declaraţia pentru drepturile omului” de la Helsinki cu completările şi modificările ulterioare, aflate în concordanţă cu regulile de bună practică în studiul clinic şi cu reglementările legale în vigoare.

Art. 7. - Înainte de a iniţia un studiu clinic, trebuie evaluate riscurile şi inconvenientele previzibile comparativ cu beneficiul anticipat pentru subiectul studiului şi societate; un studiu trebuie iniţiat şi continuat numai dacă beneficiul anticipat justifică riscul.

Art. 8. - Drepturile, siguranţa şi starea de bine a subiecţilor sunt cei mai importanţi factori care trebuie luaţi în considerare şi trebuie să prevaleze faţă de interesele ştiinţifice şi ale societăţii.

Art. 9. - Pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus, informaţiile non-clinice şi clinice avute la dispoziţie despre medicamentul pentru investigaţie clinică trebuie să fie adecvate.

Art. 10. - Studiul clinic trebuie să fie corect din punct de vedere ştiinţific şi să fie descris într-un protocol clar şi detaliat.

Art. 11. - Un studiu clinic trebuie efectuat în conformitate cu protocolul care a fost autorizat de către autoritatea competentă şi a obţinut opinia favorabilă a Comisiei naţionale de etică.

Art. 12. - Îngrijirile şi deciziile medicale luate în numele subiecţilor trebuie să constituie întotdeauna responsabilitatea unui medic calificat.

Art. 13. - Fiecare persoană implicată în desfăşurarea unui studiu clinic trebuie să fie calificată prin studii, instruire şi experienţă în vederea îndeplinirii sarcinilor respective.

Art. 14. - Consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză trebuie obţinut în mod liber de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiul clinic.

Art. 15. - Toate informaţiile privind studiul clinic trebuie înregistrate, manevrate şi păstrate în aşa fel încât să se asigure exactitatea raportării, interpretării şi verificării acestora.

Acest principiu se aplică tuturor înregistrărilor la care se face referire în cuprinsul acestui ghid, indiferent de tipul de suport utilizat (hârtie, electronic, optic).

Art. 16. - Trebuie protejată confidenţialitatea înregistrărilor care pot duce la identificarea subiecţilor, cu respectarea reglementărilor legale în vigoare referitoare la confidenţialitate şi păstrarea secretului.

Art. 17. - Medicamentele pentru investigaţie clinică trebuie fabricate, manevrate şi păstrate conform regulilor de bună practică de fabricaţie; acestea trebuie folosite numai în conformitate cu protocolul pentru care s-a formulat o opinie pozitivă a Comisiei de etică şi autorizat de către autoritatea competentă.

Art. 18. – (1) Trebuie folosite sisteme de lucru cu proceduri prin care să se asigure calitatea fiecărui aspect al studiului clinic.

(2) ***Aceste sisteme trebuie să se concentreze asupra acelor aspecte ale studiului care sunt esenţiale pentru a asigura protecţia subiecţilor umani şi veridicitatea rezultatelor studiului.***

CAPITOLUL IV

Comisia Naţională de Bioetică a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)

IV. 1. Responsabilităţi

Art. 19. - *Comisia Naţională de Bioetică a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (CNBMDM)* trebuie să garanteze drepturile, siguranţa şi starea de bine a tuturor subiecţilor studiului; trebuie acordată o atenţie specială studiilor care pot include subiecţi vulnerabili.

Art. 20. - (1) CNBMDM trebuie să i se transmită următoarele documente:

a) protocolul clinic/amendamentele;
b) formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză şi formularul actualizat în cazul în care investigatorul îl propune pentru utilizare în cadrul studiului;
c) procedeele de recrutare a subiecţilor (de ex. anunţuri);
d) informaţiile scrise care vor fi date subiecţilor;
e) broşura investigatorului;
f) informaţiile disponibile privind siguranţa medicamentului în administrare;
g) informaţii despre plăţile şi compensaţiile de care pot beneficia subiecţii;
h) curriculum vitae actualizat al investigatorului şi/sau alte documente care dovedesc calificarea acestuia;
i) orice alte documente necesare pentru îndeplinirea responsabilităţilor CE.

(2) CNBMDM trebuie să evalueze studiul clinic propus în termen rezonabil şi să-şi exprime în scris punctul de vedere, cu identificarea clară a studiului, a documentelor verificate şi a datelor pentru următoarele:

a) formularea unei opinii favorabile;
b) modificările necesare în vederea obţinerii unei opinii favorabile;
c) formularea unei opinii negative;
d) închiderea studiului/suspendarea oricărei opinii favorabile formulate.

Art. 21. - CNBMDM trebuie să evalueze calificarea investigatorului pentru studiul propus, conform informaţiilor din curriculum vitae actualizat şi/sau din orice document relevant solicitat de CNBMDM.

Art. 22. - CNBMDMtrebuie să efectueze evaluarea permanentă a fiecărui studiu aflat în desfăşurare la intervale potrivite în funcţie de gradul de risc existent pentru subiecţi, dar cel puţin o dată pe an.

Art. 23. – În cazul în care consideră că mai buna protecţie a drepturilor, un grad superior de siguranţă şi/sau starea de bine a subiecţilor impune oferirea de informaţii suplimentare către subiecţi, CNBMDM poate solicita mai multe informaţii decât se prevede în principiile generale cuprinse în art. 73.

Art. 24. - În cazul organizării unui studiu fără beneficiu terapeutic, care se desfăşoară pe baza consimţământului unui reprezentant legal acceptat al subiectului (a se vedea art. 75 şi art. 77), CNBMDMtrebuie să impună ca protocolul propus şi/sau alte documente să abordeze adecvat problemele de etică relevante şi să îndeplinească cerinţele legale pentru astfel de studii.

Art. 25. - În cazul în care din protocol reiese imposibilitatea obţinerii consimţământului prealabil al subiectului sau al reprezentantului său legal acceptat, exprimat în cunoştinţă de cauză (a se vedea art. 78), CNBMDMtrebuie să se asigure că protocolul propus şi/sau alte documente abordează în mod adecvat problemele de etică relevante şi îndeplinesc cerinţele legale pentru astfel de studii (de ex. situaţii de urgenţă).

Art. 26. - CNBMDMtrebuie să verifice atât valoarea cât şi metoda de plată a subiecţilor pentru a se asigura de lipsa oricăror procedee coercitive şi a altor modalităţi de influenţare a subiecţilor; plata subiecţilor trebuie să se facă eşalonat şi nu în întregime la terminarea studiului de către subiect.

Art. 27. - CNBMDMtrebuie să se asigure că informaţiile privind plata subiecţilor referitor la metodele, sumele şi eşalonarea plăţilor subiecţilor studiului, sunt prezentate în formularele de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză sau în alte informaţii scrise prezentate subiectului; trebuie precizat modul în care se vor face plățile eșalonate către subiect.

IV.2. Structură, funcţii şi mod de lucru

Art. 28. - (1) CNBMDM trebuie să fie alcătuită dintr-un număr adecvat de membri care, în ansamblu, să aibă calificarea şi experienţa necesare pentru a verifica şi evalua aspectele ştiinţifice, medicale şi etice ale studiului propus.

(2) Se recomandă următoarea componență a CNBMDM:

a) cel puţin cinci membri;

b) cel puţin un membru cu activitate din afara domeniului ştiinţific;

c) cel puţin un membru independent de instituţia sau locul în care se desfășoară studiul.

(3) Pot vota/să-și exprime opinia privind studiul respectiv numai acei membri ai CNBMDM care nu depind în niciun fel de investigatorul şi de sponsorul studiului.

(4) Trebuie păstrată o listă cu membrii CE şi calificarea acestora.

Art. 29. - CNBMDM trebuie să îşi desfăşoare activitatea în conformitate cu nişte proceduri operaționale scrise, trebuie să păstreze înregistrări scrise privind propria activitate şi procese verbale ale întâlnirilor şi trebuie să acţioneze în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic şi cu reglementările legale în vigoare.

Art. 30. - CNBMDM trebuie să ia decizii în cadrul unor şedinţe anunţate la care participă cel puţin numărul de membri care pot constitui cvorum, în conformitate cu condiţiile stipulate în PSO scrise.

Art. 31. - Pot vota/să-și exprime opinia privind studiul respectiv numai acei membri ai CNBMDMcare participă la evaluări şi discuţii.

Art. 32. - Investigatorul poate prezenta informaţii despre oricare dintre aspectele studiului dar nu poate participa la dezbaterile CNBMDMsau la votul/formularea opiniei CNBMDM.

Art. 33. - CE poate invita pentru consultări experți din diverse domenii privind subiectul discutat.

IV.3. Proceduri

Art. 34. - CNBMDMtrebuie să stabilească, să documenteze în scris şi să-și respecte procedurile de lucru, care trebuie să se refere la următoarele aspecte:

a) stabilirea componenței comisiei (numele şi calificarea membrilor) şi autoritatea sub care este instituită comisia;

b) programarea şedinţelor, înştiinţarea membrilor şi desfăşurarea şedinţelor;

c) verificarea inițială şi verificările de supraveghere a desfășurării studiului;

d) stabilirea frecvenței vizitelor de supraveghere în cursul studiului în funcţie de problematica acestuia;

e) emiterea, în conformitate cu reglementările în vigoare, a raportului de evaluare rapidă şi formularea opiniei favorabile privitoare la modificări minore la studii care au deja avizul CNBMDMși se află în desfășurare;

f) precizarea privitoare la interzicerea includerii în studiu a niciunui subiect înainte de formularea în scris de către CNBMDMa opiniei favorabile pentru studiul respectiv;

g) precizarea privitoare la interzicerea inițierii de abateri de la protocol sau modificări ale acestuia înainte de obţinerea în scris a opiniei favorabile pentru un amendament adecvat, cu excepţia situaţiilor în care trebuie eliminat riscul imediat pentru subiecţi sau când modificările se referă numai la aspecte logistice sau administrative ale studiului (de ex. schimbarea monitorului, a numărului/numerelor de telefon);

h) precizarea obligației investigatorului de a raporta prompt următoarele către CNBMDM:

- abaterile de la protocol sau modificările acestuia în vederea eliminării riscului imediat pentru subiecţii studiului (a se vedea art. 34, lit. g), art. 54 şi 56);
- modificările care măresc riscul pentru subiecţi şi/sau afectează semnificativ desfăşurarea studiului (a se vedea art. 87);
- toate reacţiile adverse grave şi neașteptate;
- informaţiile noi care pot exercita o influență nefavorabilă asupra siguranţei subiecţilor sau desfăşurării studiului.

i) asigurarea informării scrise prompte a investigatorului/instituţiei de către CNBMDMcu privire la:

- decizia/opinia acesteia cu privire la studiu;
- justificarea deciziei;
- procedurile de contestare a deciziei/opiniei.

IV. 4. Înregistrări

Art. 35. - CNBMDMtrebuie să păstreze toate înregistrările relevante (de ex. proceduri scrise, listele membrilor, listele privind ocupaţia/apartenenţa membrilor, documentele depuse, procesele verbale ale şedinţelor şi corespondenţa) timp de cel puţin trei ani după terminarea studiului şi să le prezinte la cererea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Art. 36. - Investigatorul, sponsorul sau Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale pot solicita CNBMDMsă prezinte procedurile scrise şi lista membrilor săi.

CAPITOLUL V

Investigatorul

V.1. Calificările investigatorului şi acordurile încheiate de acesta

Art. 37. - Pentru a-şi asuma responsabilitatea efectuării studiului, investigatorul/ investigatorii trebuie să dețină calificările necesare obținute prin studii, instruiri şi experienţă, trebuie să întrunească toate calificările precizate prin reglementările în domeniu; deținerea calificărilor respective trebuie dovedită prin curriculum vitae actualizat şi/sau documentaţia relevantă cerută de sponsor, CNBMDMşi/sau Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Art. 38. - Investigatorul trebuie să fie pe deplin familiarizat cu modul de folosire a medicamentului pentru investigaţie clinică, conform celor prezentate în protocol, în broşura investigatorului, în informaţiile privind medicamentul şi în alte surse de informaţii furnizate de sponsor.

Art. 39. - Investigatorul trebuie să cunoască şi să respecte regulile de bună practică în studiul clinic precum şi reglementările legale în domeniu.

Art. 40. - Investigatorul/Instituţia trebuie să permită monitorizarea şi auditarea de către sponsor şi inspecţia efectuată de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Art. 41. - Investigatorul trebuie să păstreze o listă cu persoanele calificate cărora le-a delegat atribuţii importante privind studiul.

V.2. Resursele adecvate

Art. 42. - Investigatorul trebuie să poată demonstra (de ex. prin date retrospective) fezabilitatea recrutării numărului necesar de subiecţi corespunzători pentru participare la studiu în perioada de recrutare stabilită.

Art. 43. - Investigatorul trebuie să dispună de suficient timp pentru desfăşurarea şi finalizarea corespunzătoare a studiului în perioada stabilită pentru efectuarea acestuia.

Art. 44. - Investigatorul trebuie să dispună de o echipă alcătuită dintr-un număr adecvat de persoane calificate precum şi de spaţiul, echipamentele şi aparatura necesare pentru întreaga durată prevăzută de desfăşurare a studiului în condiţii corespunzătoare şi de siguranţă.

Art. 45. - Investigatorul trebuie să se asigure de informarea adecvată a tuturor persoanelor care participă la studiu cu privire la protocol, medicamentul pentru investigaţie clinică, precum şi la sarcinile şi funcţiile acestora în cadrul studiului.

Art.46. – Investigatorul este responsabil de supravegherea oricărei persoane sau entităţi căreia îi deleagă executarea unor sarcini legate de studiu şi funcţii îndeplinite la locul studiului.

Art.47. – În cazul angajării de către investigator/instituţie a serviciilor oricărei persoane sau entităţi pentru îndeplinirea unor îndatoriri şi funcţii legate de studiu, investigatorul/instituţia trebuie să se asigure că persoana/entitatea respectivă este calificată pentru realizarea acestor îndatoriri şi funcţii şi trebuie să aplice proceduri prin care să asigure realizarea completă și în condiții corespunzătoare a acestor îndatoriri şi funcţii în cadrul studiului precum şi integritatea datelor generate.

V.3. Îngrijirile medicale pentru subiecţii studiului

Art. 48. - Responsabilitatea pentru toate deciziile de natură medicală privind studiul revine unui medic calificat, care este investigator sau subinvestigator în cadrul studiului.

Art. 49. - (1) În cursul participării subiectului la studiu şi în perioada care urmează, investigatorul/instituţia trebuie să asigure subiectului îngrijirile medicale adecvate în caz de orice evenimente adverse, inclusiv valori modificate semnificativ ale analizelor de laborator, asociate cu studiul.

(2) Investigatorul/Instituţia trebuie să informeze subiectul despre îngrijirile medicale necesare determinate de afecţiuni intercurente constatate de investigator.

Art. 50. – Se recomandă ca investigatorul să informeze medicul în grija căruia se află în mod curent subiectul, dacă există, despre includerea acestuia în studiu, cu condiţia acceptului subiectului pentru această informare.

Art. 51. - Cu toate că subiectul nu este obligat să comunice motivul deciziei de a se retrage prematur din studiu, investigatorul trebuie să facă efortul corespunzător pentru a afla motivul/motivele respectând în acelaşi timp întru totul drepturile subiectului.

V.4. Comunicarea cu CNBMDM

Art. 52. - Înainte de începerea studiului, investigatorul/instituţia trebuie să obţină în scris opinia favorabilă şi cu precizarea datei de emitere pentru protocolul studiului, formularul pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză, formularul actualizat de consimţământ, procedurile de recrutare a subiecţilor (de ex. prin anunţuri) şi orice informaţie scrisă care urmează a fi oferită subiecţilor.

Art. 53. – În cadrul solicitării scrise făcute de investigator/instituţie către CE, investigatorul/instituţia trebuie să prezinte CNBMDMcopia actualizată a broşurii investigatorului; dacă broşura investigatorului este actualizată în cursul studiului, investigatorul/instituţia trebuie să prezinte CNBMDMo copie a versiunii actualizate a broşurii investigatorului.

Art. 54. - În cursul studiului, investigatorul/instituţia trebuie să prezinte CNBMDMtoate documentele care sunt supuse evaluării.

V.5. Respectarea protocolului

Art. 55. - (1) Investigatorul/Instituţia trebuie să desfăşoare studiul cu respectarea protocolului aprobat de sponsor şi autorizat de autorităţile competente şi pentru care s-a obţinut opinia favorabilă a CNBMDM.

(2) Investigatorul/Instituţia şi sponsorul trebuie să semneze protocolul sau un contract alternativ pentru a confirma acordul părţilor.

Art. 56. - Investigatorul nu trebuie să se abată de la protocol sau să modifice protocolul fără acordul sponsorului şi înainte de a obţine opinia favorabilă a CNBMDM cu privire la amendament, cu excepţia situaţiilor în care este necesară eliminarea riscurilor imediate pentru subiecţi sau când modificările implică numai aspecte de logistică sau administrative ale studiului (de ex. schimbarea monitorului sau a numărului/numerelor de telefon).

Art. 57. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator trebuie să documenteze şi să explice orice abatere de la protocolul aprobat.

Art. 58. - Investigatorul poate să se abată de la protocol sau să modifice protocolul în scopul eliminării unui risc imediat pentru subiecţi, fără obținerea în prealabil a opiniei favorabile a CNBMDM; cât de curând după punerea în aplicare a acestei abateri sau modificări, trebuie ca justificarea acesteia şi, dacă este cazul, amendamentul propus pentru protocol, să fie depuse la :

a) CNBMDM, pentru evaluare şi obţinerea opiniei favorabile;
b) la sponsor, pentru acord;
c) la Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

V.6. Medicamentul/Medicamentele pentru investigaţie clinică

Art. 59. - Responsabilitatea pentru ţinerea evidenţei medicamentului/medicamentelor pentru investigaţie clinică, la locul/locurile de desfășurare a studiului aparţine investigatorului/instituţiei.

Art. 60. - În cazul în care este menționat în prevederi, investigatorul/instituţia trebuie să desemneze un farmacist sau o altă persoană potrivită pentru această sarcină, care să fie sub supravegherea investigatorului/instituţiei în vederea realizării parțiale sau în totalitate a tuturor obligaţiilor sale privind medicamentul/medicamentele pentru investigaţie clinică, la locul/locurile de desfășurare a studiului.

Art. 61. - (1) Investigatorul/instituţia şi/sau un farmacist sau altă persoană potrivită, desemnată de investigator/instituţie, trebuie să păstreze înregistrările referitoare la livrarea medicamentului la locul studiului, inventarul la locul respectiv, utilizarea medicamentului de către fiecare subiect şi returnarea către sponsor sau altă destinaţie a medicamentului nefolosit dacă se prevede astfel. Aceste înregistrări trebuie să cuprindă datele, cantităţile, numerele de serie, data expirării (dacă este cazul) şi numerele de cod unic alocate medicamentului/medicamentelor pentru investigaţie clinică şi subiecţilor studiului.

(2) Investigatorii trebuie să păstreze înregistrări care să dovedească în mod adecvat că dozele precizate în protocol au fost administrate subiecţilor şi că datele justifică întreaga cantitate de medicament pentru investigaţie clinică primită de la sponsor.

Art. 62. - Medicamentul pentru investigaţie clinică trebuie păstrat în conformitate cu precizările sponsorului (a se vedea art. 134 şi art. 140) şi în conformitate cu reglementările legale în vigoare.

Art. 63. - Investigatorul trebuie să garanteze că medicamentul pentru investigaţie clinică este folosit numai în conformitate cu protocolul aprobat.

Art. 64. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator/instituţie trebuie să explice fiecărui subiect modul corect de utilizare a medicamentului/medicamentelor pentru investigaţie clinică şi trebuie să controleze la intervale adecvate, în funcţie de studiu, dacă fiecare subiect respectă exact instrucţiunile.

V.7. Proceduri de randomizare şi de dezvăluire a codului

Art. 65. - Investigatorul trebuie să urmărească procedurile de randomizare aplicate în studiu, dacă există, şi să garanteze că dezvăluirea codului se face numai în conformitate cu protocolul; dacă studiul este ,,orb", investigatorul trebuie să argumenteze cu documente şi să explice sponsorului prompt orice dezvăluire prematură a codului medicamentului pentru investigaţie clinică (de ex. accidentală sau în cursul unui eveniment advers grav).

V.8. Consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză al subiecţilor studiului

Art. 66. - (1) Pentru obţinerea şi înregistrarea consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză, investigatorul trebuie să respecte reglementările legale în vigoare, regulile de bună practică în studiul clinic şi principiile etice care îşi au originea în „Declaraţia pentru drepturile omului", de la Helsinki.

(2) Înainte de începerea studiului, investigatorul trebuie să obţină opinia favorabilă a CNBMDM exprimată în scris privind formularul pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză şi oricare alte informaţii scrise transmise subiecţilor.

Art. 67. - (1) Formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză şi alte informaţii scrise destinate subiecţilor trebuie reactualizate la apariţia oricăror informaţii noi de posibilă relevanţă pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză al subiectului.

(2) Înainte de a fi folosită, orice versiune revizuită a formularului de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză şi a informaţiilor scrise trebuie să obţină opinia favorabilă scrisă aCNBMDM.

(3) Subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie înştiinţat la timp dacă apare vreo informaţie care ar putea să influenţeze intenţia subiectului de a participa în continuare la studiu; comunicarea acestei informaţii trebuie consemnată într-un document.

Art. 68. - Nici investigatorul, nici echipa studiului nu trebuie să constrângă sau să influenţeze un subiect să participe sau să-şi continue participarea la studiu.

Art. 69. - Informaţiile scrise sau verbale privind studiul, inclusiv formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză, nu trebuie formulat într-un limbaj care să determine subiectul sau reprezentantul său legal acceptat să renunţe sau să pară că renunţă la vreun drept legal sau din care să rezulte că instituţia, sponsorul sau agenţii acestora sunt scutiţi sau par a fi scutiţi de răspundere în caz de neglijenţă.

Art. 70. - Investigatorul sau persoana desemnată de investigator trebuie să informeze pe deplin subiectul sau, dacă acesta nu este capabil să-şi dea consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză, reprezentantul legal acceptat al subiectului, privind toate aspectele importante ale studiului, inclusiv informarea scrisă şi opinia favorabilă a CNBMDM.

Art. 71. - Limbajul folosit în informaţiile scrise sau verbale despre studiu, inclusiv formularul pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză, trebuie să evite utilizarea unor termeni tehnici în măsura în care este practic şi trebuie să fie inteligibil pentru subiect sau

pentru reprezentantul legal acceptat al acestuia şi pentru martorul imparţial, atunci când este cazul.

Art. 72. - (1) Înainte de obţinerea consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză, investigatorul sau persoana desemnată de acesta trebuie să acorde subiectului sau reprezentantului său legal acceptat timp şi oportunităţi suficiente spre a se informa cu privire la detalii privind studiul şi a decide participarea sau neparticiparea sa la studiu.

(2) Toate întrebările despre studiu trebuie să primească răspunsuri astfel încât subiectul sau reprezentantul sau legal să se declare mulţumiţi.

Art. 73. - Înainte de participarea subiectului la studiu, formularul scris de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză trebuie semnat şi datat personal de subiect sau reprezentantul legal acceptat al acestuia şi de persoana care a efectuat informarea în cursul discuţiei cu subiectul/reprezentantul legal al acestuia.

Art. 74. - (1) Dacă un subiect/reprezentantul legal acceptat al acestuia nu este capabil să citească, la discuţia de informare trebuie să fie prezent un martor imparţial .

(2) După citirea şi explicarea pentru subiect sau reprezentantul său legal acceptat a formularului de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză şi a tuturor celorlalte informaţii scrise destinate subiectului şi după ce subiectul sau reprezentantul său legal acceptat îşi exprimă verbal consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză al subiectului la studiu, dacă este capabil, acesta sau reprezentatul său legal acceptat semnează şi înscrie personal data pe formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză; de asemenea, în caz că a participat la discuţia de informare, martorul trebuie să semneze şi să scrie personal data pe formularul respectiv.

(3) Prin semnarea formularului de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză, martorul atestă că informaţia din formularul de consimţământ şi toate celelalte informaţii au fost corect explicate subiectului/reprezentantului său legal acceptat şi înţelese şi că subiectul/ reprezentantul său legal acceptat şi-a exprimat liber consimţământul de participare la studiu.

Art. 75. - Atât în discuţia pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză cât şi formularul scris de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză precum şi în toate celelalte informaţii scrise prezentate subiectului trebuie să se explice următoarele:

a) faptul că studiul constituie o cercetare;

b) scopul în care se efectuează studiul;

c) tratamentul/tratamentele pe care îl/le presupune studiul şi probabilitatea de randomizare a fiecărui tratament;

d) procedurile de studiu care trebuie respectate, inclusiv toate procedurile invazive;

e) responsabilităţile subiectului;

f) acele aspecte ale studiului care au caracter experimental;

g) riscurile sau inconvenientele previzibile pentru subiecţi şi, când este cazul, pentru embrion, făt, nou-născut, sugar;

h) beneficiile rezonabile prevăzute; când nu se intenţionează obţinerea de beneficii pentru subiect, acesta trebuie atenţionat asupra acestui aspect;

i) procedurile sau căile de tratament alternative aflate la dispoziţia subiectului şi riscurile şi beneficiile potenţiale ale acestora;

j) compensaţia şi/sau tratamentul disponibil subiectului în eventualitatea unei afectări apărute în legătură cu studiul;

k) eşalonarea prevăzută a recompensei, dacă există, pentru subiectul care participă la studiu;

l) cheltuielile prevăzute, dacă există, pentru participarea subiectului la studiu;

m) faptul că participarea subiectului la studiu este voluntară şi că subiectul poate refuza să participe la studiu sau poate să se retragă în orice moment, fără a suferi repercusiuni sau a pierde beneficiile la care este îndreptăţit;

n) faptul că monitorului/monitorilor, auditorului/auditorilor, CNBMDM şi Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale i se garantează accesul direct la originalele înregistrărilor medicale ale subiectului pentru verificarea procedurilor din studiul clinic şi/sau a datelor, fără a viola confidenţialitatea subiectului, cu respectarea legislaţiei în vigoare şi a reglementărilor şi că, prin semnarea formularului scris de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză, subiectul sau reprezentantul său legal acceptat autorizează acest acces;

o) respectarea confidențialității în cazul înregistrărilor din care reiese identitatea subiectului precum şi faptul că, în conformitate cu legislația/reglementările în vigoare, acestea nu sunt făcute publice; în situația publicării rezultatelor studiului, identitatea subiectului va rămâne confidențială;

p) faptul că subiectul sau reprezentantul său legal acceptat va fi informat la timp de apariția vreunei informaţii de importanță pentru decizia acestuia de a participa în continuare la studiu;

q) persoana/persoanele cu care trebuie luată legătura pentru alte informaţii privind studiul şi drepturile subiectului studiului precum şi persoana/persoanele care trebuie anunţat(e) în caz de evenimente de afectare a subiectului, asociate cu studiul;

r) situațiile şi/sau motivele previzibile pentru care se poate înceta participarea subiectului la studiu;

s) estimarea duratei participării subiectului la studiu;

t) numărul aproximativ de subiecţi incluşi în studiu.

Art. 76. - (1) Înainte de a participa la studiu, subiectul sau reprezentantul legal acceptat al acestuia trebuie să i se înmâneze o copie a formularului de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză, semnat şi datat precum şi oricare altă informaţie prezentată subiecţilor.

(2) În cursul participării subiectului la studiu, subiectul sau reprezentantul său legal acceptat trebuie să primească o copie semnată şi datată a formularului de consimţământ actualizat şi o copie a fiecărui amendament adus la informaţiile scrise furnizate subiecţilor.

Art. 77. – În situația în care studiul clinic (cu sau fără beneficiu terapeutic) include subiecţi care pot fi înrolaţi în studiu numai pe baza consimţământului reprezentantului legal acceptat (de ex., minori sau bolnavi cu forme grave de demenţă), subiectul trebuie informat despre studiu în funcție de capacitatea acestuia de înţelegere şi, dacă este capabil acesta trebuie să semneze şi să scrie personal data pe formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză.

Art. 78. – Cu excepția celor prevăzute la art. 77, un studiu fără beneficiu terapeutic (studiu în care nu se anticipează un beneficiu pentru subiect), trebuie desfăşurat pe subiecţi care-şi exprimă personal consimţământul şi care semnează şi înscriu personal data pe formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză.

Art. 79. - (1) Studiile fără beneficiu terapeutic se pot desfăşura cu includerea de subiecţi pentru care consimţământul a fost obţinut de la reprezentanţii legal acceptați ai acestora în următoarele condiţii:

a) obiectivele studiului nu pot fi realizate prin metode de cercetare aplicate la subiecţi care-şi pot exprima personal consimţământul;

b) riscul previzibil pentru subiecţi este redus;

c) impactul negativ asupra stării de bine a subiectului este redus la minimum posibil;

d) studiul nu contravine legislaţiei în vigoare;

e) CNBMDMi s-a solicitat opinia în mod expres pentru includerea unor astfel de subiecţi iar opinia pozitivă a CNBMDMabordează acest aspect.

(2) În afara unor excepţii justificate, astfel de studii trebuie desfăşurate cu pacienţi care suferă de afecţiuni sau se găsesc în situaţii pentru care este prevăzut medicamentul.

(3) Subiecţii acestor studii în special trebuie monitorizaţi cu atenţie şi trebuie retraşi din studiu dacă par să fie disproporționat de afectaţi.

Art. 80. - (1) În situaţii de urgenţă, când nu poate fi obţinut consimţământul prealabil al subiectului exprimat în cunoştinţă de cauză, trebuie cerut consimţământul reprezentantului său legal acceptat, dacă este prezent.

(2) În situații în care consimţământul prealabil al subiectului nu poate fi obţinut iar reprezentantul legal acceptat al acestuia nu este prezent, includerea subiectului în studiu necesită respectarea măsurilor descrise în protocol şi/sau în alte documente pentru care s-a obţinut opinia favorabilă aCNBMDM, în vederea protejării drepturilor, siguranţei şi stării de bine a subiectului şi pentru a asigura respectarea reglementărilor legale în vigoare.

(3) Subiectul sau reprezentantul legal acceptat al acestuia trebuie informaţi despre studiu cât mai curând posibil şi trebuie obţinut consimţământul pentru continuarea studiului sau alt consimţământ, dacă este cazul (a se vedea art. 75).

V.9. Înregistrarea şi raportarea

Art. 81. – (1) Investigatorul/Instituţia trebuie să păstreze documente sursă adecvate şi exacte, precum şi înregistrări asociate cu studiul, care să includă toate observaţiile pertinente privind fiecare dintre subiecţii studiului.

(2) Datele sursă trebuie să se poată atribui unei persoane, să fie lizibile, înregistrate în momentul efectuării acţiunii, originale, exacte şi complete. Modificările datelor sursă trebuie să fie trasabile, nu trebuie să acopere înregistrarea originală şi trebuie explicate, dacă este necesar (de exemplu, prin audit trail).

Art. 82. - Investigatorul trebuie să se asigure că datele pe care le trimite sponsorului în formularul de raportare a cazului precum şi în toate rapoartele necesare sunt corecte, complete, inteligibile şi transmise la timp.

Art. 83. - Datele raportate prin formularul de raportare a cazului şi care rezultă din documentele sursă trebuie să fie în conformitate cu documentele sursă, iar diferenţele, dacă există, trebuie explicate.

Art. 84. - (1) Orice modificare sau corectură operată în formularul de raportare a cazului trebuie datată, semnată şi explicată (dacă este necesar) şi nu trebuie să acopere înregistrarea originală (de ex., trebuie păstrat un audit trail); aceasta procedură se aplică în cazul modificărilor sau corecturilor operate în documente atât în format pe hârtie cât și electronic (a se vedea art. 164, lit. n).

(2) Sponsorul trebuie să asigure îndrumarea investigatorilor şi/sau reprezentanţilor desemnați ai acestora privitor la efectuarea acestor corecturi.

(3) Sponsorii trebuie să dispună de proceduri scrise prin care să se asigure că modificările sau corecturile operate în formularul de raportare a cazului de catre reprezentantul desemnat al sponsorului se bazează pe documente, sunt necesare şi beneficiază de susținerea investigatorului.

(4) Investigatorul trebuie să păstreze înregistrările modificărilor şi corecturilor operate.

Art. 85. - (1) Investigatorul/Instituţia trebuie să menţină documentele studiului conform celor precizate în documentele esenţiale pentru desfăşurarea unui studiu clinic (a se vedea Capitolul IX „Documentele esenţiale pentru desfăşurarea unui studiu clinic”) şi în reglementările legale în vigoare.

(2) Investigatorul/Instituţia trebuie să ia măsuri pentru a preveni distrugerea accidentală sau prematură a acestor documente.

Art. 86. - (1) Documentele esenţiale trebuie păstrate cel puţin şapte ani după obţinerea primei autorizaţii de punere pe piaţă a medicamentului, dar nu mai mult de 15 ani de la închiderea oficială a studiului pentru medicamentul pentru investigaţie clinică.

(2) Aceste documente trebuie menţinute timp mai îndelungat dacă se impune printr-un acord cu sponsorul.

(3) Anunțarea investigatorului/instituţiei cu privire la momentul în care păstrarea acestor documente nu mai este necesară constituie responsabilitatea sponsorului (a se vedea art. 118).

Art. 87. - Aspectele financiare ale studiului trebuie documentate conform acordului dintre sponsor şi investigator/instituţie.

Art. 88. - La solicitarea monitorului, auditorului, CNBMDMsau Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, investigatorul/instituţia trebuie să asigure accesul direct al acestora la toate înregistrările cerute cu privire la studiu.

V.10. Rapoartele de desfăşurare a studiului

Art. 89. - Anual sau mai frecvent dacă CNBMDMsolicită acest lucru, investigatorul trebuie să prezinte CNBMDMun raport scris privind situaţia studiului.

Art. 90. - Investigatorul trebuie să prezinte prompt sponsorului, CNBMDM(a se vedea art. 34, lit. h) şi, când se prevede astfel, şi instituţiei, un rezumat scris al etapei de desfășurare a studiului şi informări privind orice modificare care afectează în mod semnificativ desfășurarea studiului şi/sau mărește riscul pentru subiecţi.

V.11. Raportarea privind siguranţa

Art. 91. - (1) Toate evenimentele adverse grave trebuie raportate imediat sponsorului, cu excepția acelor evenimente adverse grave pentru care protocolul sau alt document (de ex., broşura investigatorului) precizează că raportarea imediată nu este necesară; raportarea imediată trebuie urmată prompt de un raport scris detaliat; în raportarea imediată precum şi în cele care le urmează, subiectul trebuie identificat de preferință prin numărul unic de cod alocat subiectului în studiu şi mai puţin prin numele acestuia, prin codul numeric personal şi/sau adresă.

(2) Totodată, investigatorul trebuie să respecte reglementările în vigoare privind raportarea reacţiilor adverse grave şi neașteptate către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale şiCNBMDM.

Art. 92. - Evenimentele adverse şi/sau rezultatele anormale de laborator pe care protocolul le menționează ca fiind de importanță esențială pentru evaluarea siguranţei trebuie raportate sponsorului în concordanţă cu cerinţele de raportare şi la termenele specificate de sponsor în protocol.

Art. 93. - În cazul raportărilor de deces, investigatorul trebuie să transmită sponsorului şi CE orice informaţii suplimentare solicitate de aceștia (de ex. raportul de autopsie).

V.12. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

Art. 94. - Dacă studiul este închis prematur sau suspendat, indiferent de motiv, investigatorul/instituţia trebuie să informeze cu promptitudine subiecţii studiului, să asigure terapia potrivită şi modalitățile adecvate de urmărire a acestora și să informeze autorităţile competente dacă reglementările în vigoare prevăd acest lucru.

Art. 95. – În cazul închiderii sau suspendării studiului de către investigator, fără acordul prealabil al sponsorului, investigatorul trebuie să informeze instituţia, dacă este cazul, iar investigatorul/instituţia trebuie să informeze prompt sponsorul şi CNBMDMşi trebuie să transmită sponsorului şi CNBMDMo explicaţie scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

Art. 96. - În cazul închiderii sau suspendării studiului de către sponsor (a se vedea art. 100, alin. (1)), investigatorul trebuie să informeze prompt instituţia, când este cazul, iar investigatorul/instituţia trebuie să informeze prompt CNBMDMşi să prezinte acesteia o explicaţie scrisă detaliată privind închiderea sau suspendarea respectivă.

Art. 97. - În cazul anulării sau suspendării de către CNBMDMa opiniei favorabile privitoare la studiu (a se vedea art. 20 şi art. 34, lit. i), investigatorul trebuie să informeze

instituţia, când este cazul iar investigatorul/instituţia trebuie să informeze prompt sponsorul şi să-i prezinte acestuia în scris explicaţii detaliate privind anularea sau suspendarea respectivă.

V.13. Raportul final al investigatorului

Art. 98. – La finalizarea studiului, investigatorul, dacă este cazul, trebuie să informeze instituţia; investigatorul/instituţia trebuie să transmită CNBMDMun rezumat al rezultatelor studiului iar Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale rapoartele solicitate de aceasta.

CAPITOLUL VI

Sponsorul

Art. 99 - Managementul calităţii

Sponsorul trebuie să pună în aplicare un sistem de management al calităţii în toate etapele proceselor studiului.

Sponsorii trebuie să se concentreze asupra acelor activităţi ale studiului de importanţă esenţială pentru asigurarea protecţiei subiecţilor umani şi veridicitatea rezultatelor studiului. Managementul calităţii se referă la proiectarea de protocoale eficiente de studii clinice şi de instrumente şi proceduri eficiente de colectare şi prelucarea a datelor, precum şi colectarea de informaţii esenţiale pentru luarea deciziilor.

Metodele utilizate pentru asigurarea şi controlul calităţii studiului trebuie să fie proporţionale cu riscurile inerente studiului precum şi cu importanţa informaţiilor colectate. Sponsorul trebuie să asigure fezabilitatea operațională a tuturor aspectelor studiului și să evite complicațiile și procedurile inutile precum şi colectarea de date nenecesare. Protocoalele, formularele de raportare a cazului şi alte documente de lucru trebuie să fie clare, concise şi consecvente.

Sistemul de management al calităţii trebuie să utilizeze o abordare bazată pe risc, conform celor descrise în cele ce urmează.

Art. 100 - Procese critice şi identificarea datelor

In cadrul procesului de elaborare a protocolului, sponsorul trebuie să identifice procesele şi datele care sunt critice pentru asigurarea protecţiei subiecţilor umani şi a veridicitatea rezultatelor studiului.

Art. 101 - Identificarea riscului

Sponsorul trebuie să identifice riscurile pentru procesele şi datele critice ale studiului. Riscurile trebuie identificate atât la nivel de sistem (de exemplu, proceduri standard de operare, sisteme computerizate, personal), cât şi la nivelul studiului clinic (de exemplu, proiectarea studiului, colectarea de date, procesul de obţinere a consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză).

Art. 102 - Evaluarea riscului

Sponsorul trebuie să evalueze riscurile identificate prin comparație cu mijloacele de control al riscului existente, având în vedere următoarele:

- ***probabilitatea de apariţie a erorilor;***
- ***măsura în care sunt detectabile asemenea erori;***
- ***impactul unor asemenea erori asupra protecţiei subiecţilor umani şi veridicităţii rezultatelor studiului clinic.***

Art. 103.- Controlul riscului

Sponsorul trebuie să decidă ce riscuri să reducă şi/sau ce riscuri să accepte. Abordarea utilizată pentru reducerea la nivel acceptabil a riscului trebuie să fie proporţională cu importanţa acestuia. Activităţile de reducere a riscului pot fi incluse în proiectarea şi implementarea protocolului, în planurile de monitorizare, în contractele dintre părţi în care definesc rolurile şi responsabilităţile, în măsurile sistematice de protecţie prin care să se

asigure respectarea procedurilor standard de operare, şi în activităţile de instruire cu privire la procese şi proceduri.
Pentru identificarea problemelor sistematice cu posibil impact asupra siguranţei subiectului sau a fiabilităţii rezultatelor studiului, trebuie stabilite limite predefinite de toleranţă privitoare la calitate, pe baza caracteristicilor medicale şi statistice ale variabilelor precum şi a proiectului statistic al studiului. Identificarea de abateri de la limitele predefinite de toleranţă privitoare la calitate trebuie să declanşeze o acţiune de evaluare prin care să se stabilească necesitatea întreprinderii unor acţiuni.

Art. 104 - Comunicarea riscului

Sponsorul trebuie să documenteze activităţile de management al calităţii. Pentru facilitarea analizei riscului şi îmbunătăţirea continuă în timpul desfăşurării studiului clinic, sponsorul trebuie să comunice activităţile de management al calităţii celor implicaţi în asemenea activităţi sau sunt afectaţi de acestea .

Art. 105 - Analiza riscului

Pentru a se asigura de păstrarea eficacității și relevanței activităţilor de management al calităţii întreprinse, sponsorul trebuie să analizeze periodic măsurile de control al riscului pe baza cunoştinţelor și experienţei recent apărute.

Art. 106 - Raportarea riscului

În raportul studiului clinic, sponsorul trebuie să descrie metoda de management al calităţii aplicată în studiu şi să facă rezumatul devierilor importante de la limitele predefinite de toleranţă privitoare la calitate şi a măsurilor de remediere luate.

VI.1. Asigurarea calităţii şi controlul calităţii

Art. 107. - Sponsorul este responsabil de implementarea şi menţinerea sistemului de asigurare şi control al calităţii, pe bază de PSO scrise, care să garanteze că desfăşurarea studiilor, obţinerea datelor, înregistrarea şi raportarea acestora se face în deplină concordanţă cu protocolul, regulile pentru buna practică în studiul clinic şi cu reglementările legale în vigoare.

Art. 108. - Sponsorul este responsabil pentru garantarea aprobării de către toate părţile interesate a accesului direct la toate locurile de desfășurare a studiului, date/documente sursă şi rapoarte, în scop de monitorizare şi auditare de către sponsor şi de inspecţie de către autorităţile competente locale sau străine.

Art. 109. - Controlul calităţii trebuie aplicat în fiecare etapă de manipulare a datelor pentru asigurarea exactității și prelucrării corecte a tuturor datelor.

Art. 110. - Acordurile sponsorului cu investigatorul şi cu alte părţi implicate în studiul clinic trebuie să fie făcute în scris, în cadrul protocolului sau ca înţelegere separată.

VI.2. Organizaţia de cercetare prin contract (OCC)

Art. 111. - (1) Sponsorul își poate transfera către o OCC oricare dintre îndatoriri și funcții sau totalitatea acestora, însă responsabilitatea finală pentru calitatea şi integritatea datelor studiului revine întotdeauna sponsorului.

(2) OCC trebuie să implementeze sistemul de asigurare şi control al calităţii.

Art. 112. – (1) Orice îndatorire legată de studiu şi orice funcţie transferată OCC şi asumată de aceasta trebuie precizată în scris.

(2) Sponsorul trebuie să asigure supravegherea îndatoririlor legate de studiu şi a oricăror funcţii efectuate în numele său, inclusiv a îndatoririlor legate de studiu şi a funcţiilor subcontractate unei alte entităţi de către OCC contractată/contractate de către sponsor.

Art. 113. - Orice îndatorire legată de studiu şi funcţie transferată nespecific şi neasumată de OCC rămâne ca fiind responsabilitatea sponsorului.

Art. 114. - Toate referirile la sponsor cuprinse în acest document sunt aplicabile şi OCC, în cazul în care OCC şi-a asumat îndatoriri şi funcţii în cadrul studiului care ar fi aparţinut sponsorului.

VI.3. Expertiza medicală

Art. 115. - Sponsorul trebuie să desemneze personal medical calificat corespunzător, care să fie disponibil să ofere consiliere legate de problemele şi întrebările de natură medicală privind studiul; dacă este necesar, în acest scop pot fi desemnaţi consultanţi externi.

VI.4. Proiectarea studiului

Art. 116. - Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate (de ex. biostatisticieni, specialişti în farmacologie clinică şi alţi medici), după caz, pe întreaga durată a tuturor etapelor studiului, de la proiectarea protocolului, a fişelor de raportare a cazului şi planificarea analizelor, până la analizarea şi elaborarea rapoartelor intermediare şi finale.

Art. 117. - Pentru mai multe informaţii: a se vedea Capitolul VII „Protocolul studiului clinic şi amendamentele la protocol" şi Ghidul ICH privind structura şi conţinutul rapoartelor de studiu clinic.

VI.5. Organizarea studiului, manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor

Art. 118. - Sponsorul trebuie să folosească persoane calificate corespunzător pentru a supraveghea desfăşurarea de ansamblu a studiului, manevrarea datelor, verificarea acestora, efectuarea analizelor statistice şi elaborarea rapoartelor studiului.

Art. 119. - Sponsorul poate stabili o „Comisie independentă pentru monitorizarea datelor", care să evalueze evoluția studiului, inclusiv a datelor privind siguranţa şi a criteriilor finale de eficacitate la diferite intervale şi să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau închiderea studiului; comisia independentă pentru monitorizarea datelor trebuie să dispună de PSO şi să menţină înregistrări scrise ale tuturor şedinţelor.

Art. 120. - În cazul folosirii de sisteme electronice de manevrare a datelor studiului şi/sau sisteme electronice externe de date, sponsorul trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe:

a) să se asigure şi să dovedească prin documente că sistemele electronice de prelucrare a datelor corespund condiţiilor stabilite de sponsor privind caracterul complet, exactitatea, veridicitatea și funcționarea consecventă conform celor prevăzute (de ex. validarea);
Abordarea sponsorului privind validarea unor asemenea sisteme trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscului, care să aibă în vedere utilizarea prevăzută a sistemului şi potenţialul sistemului de a afecta protecţia subiecţilor umani şi veridicitatea rezultatelor studiului.

b) să aplice PSO pentru utilizarea acestor sisteme;
PSO respective trebuie să acopere crearea, instalarea şi utilizarea sistemului. PSO trebuie să descrie validarea sistemului şi testarea funcţionalităţii, colectarea şi gestionarea datelor, întreţinerea sistemului, măsurile de siguranţă a sistemului, controlul schimbării, salvarea datelor, recuperarea acestora, planificarea pentru situații de urgenţă şi scoaterea din funcţiune. Responsabilităţile sponsorului, investigatorului şi a altor părţi în ceea ce privește utilizarea acestor sisteme computerizate trebuie să fie clare iar utilizatorilor trebuie să li se asigure instruire pentru utilizarea acestora.

c) să se asigure că sistemele sunt proiectate astfel încât să permită documentarea modificărilor de date şi să elimine posibilitatea ștergerii datelor deja introduse (de ex. menţinerea unui audit trail, precum și unei trasabilități a datelor studiului și editărilor acestuia);
d) să întrețină un sistem de securitate care să prevină accesul neautorizat la date;
e) să dispună de și să întrețină o listă de persoane autorizate să opereze modificări de date (art. 53-56 şi art. 81);

f) să păstreze o copie (înregistrată) adecvată a datelor;

g) să protejeze caracterul „orb”, dacă există (de ex. menţinerea caracterului „orb” în timpul introducerii datelor şi prelucrării acestora).

h) să asigure integritatea datelor, inclusiv a datelor care descriu contextul, conţinutul şi structura. Această condiţie prezintă importanţă mai ales în cazul operării de schimbări la sistemele computerizate, cum ar fi actualizări ale software sau migrarea datelor.

Art. 121. – În cazul transformării datelor în cursul prelucrării, invariabil trebuie permisă compararea datelor şi observaţiilor originale cu datele prelucrate.

Art. 122. - Sponsorul trebuie să folosească un cod lipsit de ambiguităţi de identificare a subiectului, care să permită identificarea tuturor datelor raportate pentru fiecare subiect.

Art. 123. - Sponsorul sau alţi proprietari ai datelor trebuie să păstreze toate documentele esenţiale despre studiu care aparţin sponsorului (a se vedea Capitolul IX „Documentele esenţiale în desfăşurarea studiului clinic”).

Art. 124. - Sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esenţiale specifice pentru sponsor în conformitate cu reglementările legale în vigoare din ţara/ţările în care este autorizat medicamentul şi/sau în ţara în care sponsorul intenţionează să-l propună pentru autorizare.

Art. 125. - Dacă sponsorul întrerupe desfăşurarea studiului clinic pentru un medicament pentru investigaţie clinică (de ex. pentru una sau toate indicaţiile, căile de administrare sau formele dozate), sponsorul trebuie să păstreze toate documentele esenţiale specifice sponsorului timp de cel puţin doi ani de la întreruperea oficială sau în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

Art. 126. - Dacă sponsorul întrerupe desfăşurarea studiului pentru un medicament pentru investigaţie clinică, acesta trebuie să înştiinţeze toţi investigatorii/instituţiile care participă la studiu şi toate autorităţile competente.

Art. 127. - Orice transfer al proprietăţii datelor trebuie raportat autorităţilor corespunzătoare, aşa cum impun reglementările legale în domeniu.

Art. 128. - Documentele esenţiale specifice sponsorului trebuie păstrate cel puţin 15 ani de la închiderea oficială a studiului cu medicamentul pentru investigaţie clinică respectiv.

Art. 129. - Sponsorul trebuie să informeze în scris investigatorul /instituţia despre modul de păstrare a înregistrărilor şi să înştiinţeze în scris investigatorul/instituţia când nu mai este necesară păstrarea înregistrărilor privind studiul respectiv.

VI. 6. Selecţia investigatorului

Art. 130. - (1) Sponsorul este responsabil pentru selectarea investigatorului/instituţiei.

(2) Fiecare investigator trebuie să fie calificat prin instruire şi experienţă şi trebuie să dispună de resurse adecvate (a se vedea art. 37 – 45) pentru a desfăşura studiul pentru care este selectat ca investigator.

(3) Dacă se organizează o Comisie de coordonare şi/sau se selectează un investigator coordonator care să lucreze pentru studii multicentrice, organizarea acestora şi/sau selecţia respectivă constituie responsabilitatea sponsorului.

Art. 131. - Înaintea încheierii unui acord cu un investigator/instituţie pentru desfăşurarea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să furnizeze investigatorului/instituţiei protocolul şi versiunea actualizată a broşurii investigatorului şi trebuie să acorde investigatorului/instituţiei suficient timp pentru evaluarea protocolului şi a informaţiilor furnizate.

Art. 132. - (1) Sponsorul trebuie să obţină acceptul investigatorului/instituţiei referitor la:

a) desfăşurarea studiului în concordanţă cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu reglementările legale în domeniu (a se vedea art. 39) şi cu protocolul sponsorului pentru care s-a primit opinia favorabilă a CNBMDM(a se vedea art. 53);

b) respectarea procedurilor de înregistrare/raportare a datelor;

c) permiterea monitorizării, auditului şi inspecţiei (a se vedea art. 40);

d) păstrarea datelor esenţiale referitoare la studiu până când sponsorul informează investigatorul/instituţia că nu mai este necesară păstrarea acestor documente (a se vedea art. 82 şi art. 118).

(2) Sponsorul şi investigatorul/instituţia trebuie să semneze protocolul sau un document alternativ care să confirme acest accept.

VI.7. Repartizarea responsabilităţilor

Art. 133. - Înainte de începerea studiului, sponsorul trebuie să definească, să stabilească şi să repartizeze toate sarcinile şi funcţiile în cadrul studiului.

VI.8. Compensarea subiecţilor şi a investigatorilor

Art. 134. - Dacă reglementările în vigoare prevăd acest lucru, sponsorul trebuie să încheie o asigurare sau să garanteze despăgubirea (legală şi financiară) pentru investigator/instituţie faţă de revendicările apărute din studiu, cu excepţia celor cauzate de greşeli în activitate şi/sau neglijenţă.

Art. 135. – Politicile aplicate de sponsor şi procedurile folosite trebuie să abordeze problematica asociată cu costul tratamentului subiecţilor studiului în cazul unor afecţiuni legate de studiu, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

Art. 136. – În situaţia în care subiecţii studiului beneficiază de compensaţii, metoda şi modul de compensare trebuie să fie în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

VI.9. Aspectele financiare

Art. 137. - Aspectele financiare ale studiului trebuie prevăzute într-un acord între sponsor şi investigator/instituţie.

VI.10. Înştiinţarea/Solicitarea adresată autorităţii competente

Art. 138. - (1) Înainte de iniţierea studiului clinic, sponsorul (sau sponsorul împreună cu investigatorul, dacă reglementările în vigoare prevăd astfel) trebuie să trimită autorităţii competente cererea adecvată pentru evaluare, acceptare şi/sau permisiune (conform prevederilor legislaţiei în domeniu) de începere a studiului.

(2) Orice înştiinţare/solicitare trebuie datată şi trebuie să conţină suficiente date pentru identificarea protocolului.

VI.11. Confirmarea verificării de către CNBMDM

Art. 139. - Sponsorul trebuie să obţină următoarele de la investigator/instituţie :

a) numele şi adresa CNBMDMcu care lucrează investigatorul/instituţia;

b) o declaraţie obţinută de la CNBMDMdin care să rezulte că investigatorul/instituţia este organizat şi funcţionează în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, cu legislaţia şi reglementările în domeniu;

c) opinia favorabilă formulată de CNBMDMşi, dacă este cerută de sponsor, o copie după protocol, formularul pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză şi oricare alte informaţii scrise care trebuie furnizate subiectului, procedurile pentru recrutarea subiecţilor şi documente privind plata şi compensaţia oferită subiecţilor şi oricare document care poate fi cerut deCNBMDM.

Art. 140. - În cazul în care CNBMDMcondiţionează formularea ueni opinii favorabile cu privire la modificarea oricărui aspect al studiului, cum ar fi modificarea protocolului, formularului pentru consimţământul exprimat în cunoştinţă de cauză şi oricare altă informaţie scrisă pentru a fi prezentată subiecţilor şi/sau alte proceduri, sponsorul trebuie să obţină de la investigator/instituţie o copie a modificărilor făcute şi data emiterii opiniei favorabile emise deCNBMDM.

Art. 141. - Sponsorul trebuie să obţină de la investigator/instituţie documentaţia şi datele oricăror reevaluări emise de CNBMDMcu opinie favorabilă şi a oricăror retrageri sau suspendări ale opiniei favorabile.

VI.12. Informaţii privind medicamentul pentru investigaţie clinică

Art. 142. - Când se planifică un studiu clinic, sponsorul trebuie să se asigure că există suficiente date privind siguranţa şi eficacitatea medicamentului, rezultate din studii non-clinice şi/sau studii clinice care să susţină expunerea subiecţilor umani prin calea de administrare, dozele şi durata prevăzute pentru populaţia cuprinsă în studiu.

Art. 143. - Sponsorul trebuie să reactualizeze broşura investigatorului dacă apar informaţii noi semnificative (a se vedea Capitolul VIII "Broşura investigatorului").

VI.13. Fabricarea, ambalarea, etichetarea şi codificarea medicamentului pentru investigaţie clinică

Art. 144. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că medicamentul pentru investigaţie clinică (inclusiv medicamentul de referinţă - martor - activ şi placebo dacă este cazul) este caracterizat ca fiind potrivit pentru stadiul de dezvoltare a medicamentului, este fabricat în concordanţă cu regulile de bună practică de fabricaţie şi este codificat şi etichetat astfel încât să protejeze caracterul „orb", dacă este cazul.

(2) Eticheta trebuie să conţină informaţii în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

Art. 145. - (1) Referitor la medicamentul pentru investigaţie clinică, sponsorul trebuie să stabilească temperaturi acceptabile de păstrare, condiţiile de păstrare (de ex. protejat de lumină), perioada de păstrare, lichidele pentru reconstituire şi procedurile pentru reconstituirea medicamentului şi dispozitivele pentru perfuzarea medicamentului, dacă există.

(2) Sponsorul trebuie să informeze toate părţile implicate (de ex. monitori, investigatori, farmacişti, responsabili pentru păstrare) cu privire la aceste aspecte.

Art. 146. - Medicamentul pentru investigaţie clinică trebuie ambalat astfel încât să se prevină contaminarea sau deteriorarea inacceptabilă a acestuia în cursul transportului sau a păstrării.

Art. 147. - În studiile de tip „orb", sistemul de codificare pentru medicamentul pentru investigaţie clinică trebuie să includă procedeul care să permită identificarea medicamentului în cazul unei urgenţe medicale, dar să nu permită violarea nedetectabilă a caracterului „orb".

Art. 148. – In caz de modificări semnificative în cursul desfăşurării studiului clinic a formulării medicamentului pentru investigaţie clinică sau a medicamentului de referinţă, înainte de utilizarea în studiu a noii formulări trebuie să se dispună de rezultatele oricăror studii suplimentare privind formularea modificată a medicamentul (de ex. în ceea ce privește stabilitatea, viteza de dizolvare, biodisponibilitatea), necesare pentru evaluarea posibilității ca schimbările respective să modifice semnificativ profilul farmacocinetic al medicamentului.

VI.14. Aprovizionarea cu medicamentul pentru investigaţie clinică şi manevrarea acestuia

Art. 149. - Sponsorul este responsabil de aprovizionarea investigatorului/instituţiei cu medicamentul pentru investigaţie clinică.

Art. 150. - Sponsorul nu trebuie să aprovizioneze un investigator/instituţie cu medicamentul pentru investigaţie clinică înainte ca acesta să obţină toată documentaţia necesară (de ex. avizul favorabil al CNBMDM şi autorizarea din partea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale).

Art. 151. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că procedurile scrise includ instrucţiuni pe care investigatorul/instituţia trebuie să le respecte la manevrarea şi păstrarea medicamentului pentru investigaţie clinică în cadrul studiului precum şi documentaţia aferentă.

(2) Procedurile trebuie să se refere la efectuarea adecvată şi în condiţii de siguranţă a recepţiei, manevrării, păstrării, distribuirii, retragerii de la subiecţi a medicamentului pentru investigaţie clinică nefolosit şi returnării acestuia la sponsor (sau să cuprindă alte dispoziţii cu autorizarea sponsorului şi cu condiţia respectării reglementărilor legale în domeniu).

Art. 152. - Sponsorul are următoarele obligaţii:

a) să asigure distribuirea la timp către investigator a medicamentului pentru investigaţie clinică;

b) să păstreze înregistrările privind documentele de transport, recepţie, distribuire, returnare şi distrugere a medicamentului pentru investigaţie clinică (Capitolul IX „Documentele esenţiale pentru desfăşurarea unui studiu clinic”);

c) să întreţină un sistem de retragere a medicamentelor pentru investigaţie clinică şi să documenteze această retragere (de ex. pentru retragerea medicamentelor cu deficienţe, returnarea după terminarea studiului, returnarea medicamentelor expirate);

d) să întreţină un sistem de gestionare a medicamentelor pentru investigaţie clinică nefolosite şi de documentare a modului de gestionare.

Art. 153. - (1) Sponsorul trebuie:

a) să se asigure că medicamentul pentru investigaţie clinică este stabil pe întreaga perioadă de valabilitate;

b) să păstreze cantităţi suficiente din medicamentul pentru investigaţie clinică folosit în studiu pentru a se putea reconfirma specificaţiile acestuia în caz de necesitate şi să păstreze înregistrările analizelor şi caracteristicilor seriilor respective de mostre.

(2) Pentru prelungirea termenului de valabilitate, trebuie păstrate mostre chiar dacă analizele datelor studiului sunt complete sau conform reglementărilor legale în vigoare, care se referă la prelungirea perioadei de păstrare.

VI.15. Accesul la înregistrări

Art. 154. - Sponsorul trebuie să se asigure că protocolul sau oricare acord scris stipulează că investigatorul/instituţia permite accesul direct la datele/documentele sursă pentru monitorizarea studiului, audit, verificarea de către CNBMDM şi inspecţia Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Art. 155. - Sponsorul trebuie să verifice dacă fiecare subiect a consimţit în scris cu privire la accesul direct la înregistrările medicale originale ale acestuia în vederea monitorizării studiului, a auditului, a verificării de către CNBMDMşi inspecţia Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

VI.16. Informaţii privind siguranţa administrării medicamentului pentru investigaţie clinică

Art. 156. - Sponsorul este responsabil de evaluarea continuă a siguranţei medicamentului pentru investigaţie clinică.

Art. 157. - Sponsorul trebuie să înştiinţeze prompt investigatorul/instituţia şi autorităţile legale interesate în ceea ce priveşte constatările care pot afecta negativ siguranţa subiecţilor, pot

influenţa desfăşurarea studiului sau pot modifica opinia favorabilă a CNBMDMprivind continuarea studiului.

VI.17. Raportarea reacţiilor adverse

Art. 158. - Sponsorul trebuie să urgenteze raportarea către investigator/ instituţie, CNBMDMşi Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale a tuturor reacţiilor adverse grave şi neaşteptate la medicamentul pentru investigaţie clinică.

Art. 159. – Raportările de urgență trebuie să respecte reglementările legale în domeniu. și prevederile Ghidului ICH privitor la gestionarea datelor de siguranță clinică: Definiții și standarde de raportare de urgență.

Art. 160. - Sponsorul trebuie să supună atenţiei Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale toate actualizările privind siguranţa şi rapoartele periodice.

VI.18. Monitorizarea

VI.18.1. Scop

Art. 161. - Scopul monitorizării studiului este să verifice următoarele:

a) protejarea drepturilor şi stării de bine a subiecţilor ;

b) exactitatea, caracterul complet al datelor de studiu raportate precum şi posibilitatea de confirmare a acestora prin documentele sursă;

c) desfășurarea studiului în conformitate cu protocolul/amendamentele aprobate în vigoare, cu regulile de bună practică în studiul clinic şi cu reglementările legale în domeniu.

VI.18.2. Selecţia şi calificarea monitorilor

Art. 162. - Selecţia şi calificarea monitorilor se referă la următoarele aspecte:

a) monitorii trebuie numiţi de sponsor;

b) monitorii trebuie instruiţi corespunzător şi trebuie să posede cunoştinţele ştiinţifice şi/sau clinice necesare monitorizării adecvate a studiului; calificarea monitorului trebuie certificată prin documente;

c) monitorii trebuie să fie familiarizaţi cu medicamentul pentru investigaţie clinică şi să cunoască protocolul, formularul de consimţământ exprimat în cunoştinţă de cauză şi oricare altă informaţie scrisă furnizată subiecţilor, PSO ale sponsorului, regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările legale în domeniu.

VI.18.3. Amploarea monitorizării şi tipul de monitorizare

Art. 163. - (1) Sponsorul trebuie să se asigure că studiul este monitorizat adecvat.

(2) Sponsorul trebuie să decidă amploarea corespunzătoare şi tipul potrivit de monitorizare pentru studiu.

(3) Decizia referitoare la amploarea şi tipul de monitorizare trebuie să se bazeze pe consideraţii precum obiectivele, scopul, proiectul de organizare, complexitatea, caracterul ,,orb”, dimensiunile şi criteriile finale ale studiului.

(4) În general, este necesară monitorizarea la locul de desfăşurare a studiului, înainte, în cursul şi după desfăşurarea studiului; cu toate acestea, în situaţii excepţionale, sponsorul poate să decidă că desfăşurarea adecvată a studiului în concordanţă cu regulile de bună practică în studiul clinic poate fi asigurată prin monitorizare centralizată asociată cu proceduri precum cursuri şi şedinţe pentru investigatori şi elaborarea de ghiduri cuprinzătoare.

(5) O metodă acceptabilă de selecţie a datelor supuse verificării poate fi eşantionarea controlată statistic.

(6) Sponsorul trebuie să elaboreze o abordare sistematică, prioritizată, bazată pe risc, de monitorizare a studiilor clinice. Flexibilitatea în ceea ce priveşte amploarea şi natura monitorizării descrise în această secţiune permite abordări variate prin care se măresc eficacitatea şi eficienţa monitorizării. Sponsorul poate să opteze pentru monitorizare la locul de desfășurare a studiului, o combinaţie între monitorizarea la locul de desfășurare şi monitorizarea centralizată sau, când este justificat, pentru monitorizarea centralizată. Alegerea strategiei de monitorizare de către sponsor trebuie susținută cu documente (de exemplu, în planul de monitorizare).

(7) Monitorizarea la locul de desfășurare a studiului clinic se realizează în centrele/unitățile în care se efectuează acesta. Monitorizarea centralizată este evaluarea de la distanţă a datelor în curs de acumulare, efectuată în timp util și susţinută de persoane calificate şi instruite adecvat (de exemplu: manageri de date, biostatisticieni).

(8) Procesele de monitorizare centralizată oferă capacităţi suplimentare de monitorizare care pot completa şi reduce amploarea şi/sau frecvenţa acțiunilor de monitorizare la locul de desfășurare a studiului şi ajută la distingerea între datele veridice şi cele potenţial neveridice.

(9) Analiza, care poate include analize statistice ale datelor în curs de acumulare asigurate prin monitorizarea centralizată poate fi folosită la:

- ***identificarea datelor lipsă, a datelor inconsecvente, a datelor aberante, a absenței neașteptate de variabilitate şi a abaterilor de la protocol;***
- ***examinarea unor tendinţe ale datelor precum intervalul, consecvenţa şi variabilitatea datelor în cadrul unui singur loc de desfășurare a studiului şi între acestea;***
- ***evaluarea în vederea identificării erorilor sistematice sau semnificative de colectare şi raportare a datelor în cadrul unui singur loc de desfășurare a studiului şi între acestea, sau eventuale probleme de manipulare a datelor sau de integritate a acestora;***
- ***analizarea caracteristicilor locului de desfășurare a studiului şi a indicatorilor de performanţă;***
- ***selecţia locurilor de desfășurare a studiului şi/sau a proceselor de monitorizare ţintită la locul de desfășurare a studiului.***

VI.18.4. Responsabilităţile monitorului

Art. 164. - În concordanţă cu cerinţele sponsorului, monitorul trebuie să se asigure de desfăşurarea şi documentarea corespunzătoare a studiului prin efectuarea următoarelor activităţi la locul de desfăşurare a acestuia, în caz de necesitate şi relevanţă atât pentru studiu cât şi pentru unitatea în care se desfășoară:

a) intervenţie în rolul de canal principal de comunicare între sponsor şi investigator;

b) verificarea caracterului adecvat al calificării a investigatorului precum şi al resurselor puse la dispoziția acestuia (a se vedea Capitolul V „Investigatorul”, V.1, V.2, V.4), menținerea caracterului corespunzător al acestora pe toată perioada studiului, caracterul corespunzător al dotărilor unităților de desfășurare a studiului, inclusiv al laboratoarelor, echipamentelor şi echipei de lucru pentru desfăşurarea corectă şi în condiții de siguranţă a studiului şi menținerea acestui caracter pe întreaga perioadă a studiului;

c) verificarea următoarelor aspecte referitoare la medicamentul pentru investigaţie clinică:

- acceptabilitatea condiţiilor şi a termenelor de păstrare şi disponibilitatea unor stocuri suficiente;
- furnizarea medicamentului pentru investigaţie clinică numai către subiecţii selectaţi în acest scop şi numai în dozele prevăzute în protocol;

- furnizarea instrucţiunilor necesare către subiecţi astfel încât utilizarea, manevrarea, păstrarea şi returnarea medicamentului pentru investigaţie clinică să se facă în mod corect;
- controlul şi documentarea corespunzătoare a recepției, utilizării şi returnării medicamentului pentru investigaţie clinică la locul de desfăşurare a studiului;
- conformitatea cu reglementările legale în domeniu şi cu exigenţele sponsorului a modului de eliminare la locul de desfăşurare a studiului a medicamentului pentru investigaţie clinică rămas nefolosit;

d) verificarea respectării de către investigator a protocolului aprobat şi a tuturor amendamentelor aprobate existente;

e) verificarea obţinerii în scris a consimţământului exprimat în cunoştinţă de cauză de la fiecare subiect înainte de participarea acestuia la studiu;

f) asigurarea primirii de către investigator a versiunii actualizate a broşurii investigatorului, a tuturor documentelor şi a tuturor celor necesare desfăşurării adecvate a studiului și în concordanță cu reglementările legale în domeniu;

g) asigurarea informării adecvate cu privire la studiu atât a investigatorului cât şi a echipei acestuia implicate în studiu;

h) verificarea executării de către investigator şi echipa acestuia implicată în studiu a funcţiilor de studiu specificate, în concordanţă cu protocolul şi acordurile scrise între sponsor şi investigator/instituţie precum şi a lipsei oricărei delegări a funcţiilor respective către persoane neautorizate;

i) verificarea includerii în studiu de către investigator exclusiv a subiecţilor care au corespuns cerinţelor de selecţie;

j) raportarea ratei de recrutare a subiecţilor;

k) verificarea caracterului exact, complet şi actualizat al documentelor sursă sau al altor înregistrări din studiu precum întreținerea acestora;

l) verificarea transmiterii de către investigator a tuturor rapoartelor, înştiinţărilor, cererilor şi solicitărilor necesare, a caracterului exact și complet al acestor documente, întocmirea acestora la timp, precum și lizibilitatea, datarea şi capacitatea acestora de a identifica studiul;

m) controlul prin comparație între consemnările din fişa de raportare a cazului, documentele sursă şi alte înregistrări privind studiul clinic a exactităţii şi caracterului complet ale documentelor respective; monitorul trebuie să verifice în mod deosebit următoarele:

- raportarea corectă în fişa de raportare a cazului a datelor cerute de protocol şi concordanța acestora cu documentele sursă;
- documentarea adecvată a oricărei modificări a dozei şi/sau a terapiei pentru fiecare subiect al studiului;
- raportarea în fişa de raportare a cazului conform protocolului a evenimentelor adverse apărute în cursul tratamentului, a medicaţiei concomitente şi îmbolnăvirilor intercurente;
- raportarea în fişa de raportare a cazului a vizitelor, analizelor şi examinărilor neefectuate de subiecţi;
- raportarea şi explicarea în fişa de raportare a cazului a tuturor retragerilor sau eliminărilor de subiecţi înrolaţi în studiu.

n) informarea investigatorului cu privire la o eventuală eroare, omisiune sau neclaritate apărută în fişa de raportare a cazului; monitorul trebuie să se asigure că toate corecturile, adăugirile sau ştersăturile necesare efectuate sunt datate şi însoţite de explicaţii (dacă este necesar) şi avizate cu iniţiala investigatorului sau a unui membru al echipei investigatorului, autorizat de acesta în scopul operării de modificări în fişa de raportare a cazului; autorizarea respectivă trebuie dovedită cu documente.

o) verificarea raportării adecvate a tuturor evenimentelor adverse la termenele impuse de regulile de bună practică în studiul clinic, protocol, CNBMDM, sponsor şi reglementările legale în domeniu;

p) verificarea menţinerii de către investigator a documentelor esenţiale (a se vedea Capitolul IX „Documentele esenţiale pentru desfăşurarea studiului clinic”);

q) comunicarea către investigator a abaterilor de la protocol, de la PSO, de la regulile de bună practică în studiul clinic şi de la reglementările legale în domeniu şi întreprinderea de acţiuni adecvate destinate prevenirii repetării abaterilor constatate.

VI.18.5. Proceduri de monitorizare

Art. 165. - Monitorul trebuie să respecte PSO scrise, stabilite de sponsor precum şi celelalte proceduri specificate de sponsor pentru monitorizarea unui anumit studiu.

VI.18.6. Raportul de monitorizare

Art. 166. - Monitorul trebuie să prezinte sponsorului un raport scris după fiecare vizită la locul de desfășurare a studiului sau după fiecare comunicare referitoare la studiu.

Art. 167. - Rapoartele trebuie să includă data, locul, numele monitorului şi numele investigatorului sau al altei persoane de contact.

Art. 168. - Rapoartele trebuie să includă un rezumat al celor verificate de monitor şi declaraţia acestuia privind constatările/faptele semnificative, abaterile şi deficienţele, concluziile şi măsurile luate/care se impun și/sau măsurile recomandate pentru asigurarea respectării tuturor cerinţelor pentru studiu.

Art. 169. - Verificarea şi urmărirea de către sponsor a raportului de monitorizare trebuie consemnată în documente de către reprezentantul desemnat al sponsorului.

Art. 170 - Rapoartele de monitorizare la locul de desfășurare a studiului şi/sau de monitorizare centralizată trebuie puse în timp util la dispoziţia sponsorului (disponibilitatea se referă inclusiv la nivelul adecvat de management şi personalul responsabil pentru studiu şi supravegherea unității de desfășurare a studiului), pentru analiză şi urmărire. Rezultatele activităţilor de monitorizare trebuie documentate în detaliu, pentru a permite verificarea conformităţii cu planul de monitorizare. Activităţile de monitorizare centralizată trebuie raportate în mod regulat şi pot fi independente de vizitele la locul de desfășurare a studiului.

VI.18.7. Planul de monitorizare

Art. 171 - Sponsorul trebuie să elaboreze un plan de monitorizare adaptat la riscurile pentru protecţia specifică a subiecţilor umani şi integritatea datelor studiului. Planul trebuie să prezinte strategia de monitorizare, responsabilităţile de monitorizare ale tuturor părţilor implicate, diferitele metode de monitorizare care trebuie utilizate şi argumentele pentru utilizarea acestora. Planul trebuie să scoată în evidenţă și monitorizarea datelor şi proceselor critice. Trebuie acordată atenţie deosebită acelor aspecte care nu reprezintă practica clinică de rutină şi care necesită instruire suplimentară. Planul de monitorizare trebuie să facă trimitere la politicile şi procedurile aplicabile.

VI.19. Auditul

VI.19.1. Scop

Art. 172. - Scopul auditului efectuat de către sponsor, independent şi separat de activitatea de monitorizare de rutină sau de atribuțiile de control al calității, trebuie să fie evaluarea desfăşurării studiului şi a respectării protocolului, a PSO, a regulilor de bună practică în studiul clinic şi a reglementărilor legale în domeniu.

VI.19.2. Selecţia şi calificarea persoanelor care efectuează auditul

Art. 173. - Sponsorul trebuie să desemneze pentru executarea auditului persoane independente de studiu/sistem.

Art. 174. - Sponsorul trebuie să se asigure că persoana care efectuează auditul este calificată prin cursuri şi instruire pentru desfăşurarea corespunzătoare de audituri; calificarea persoanei care efectuează un audit trebuie dovedită cu documente.

VI.19.3. Proceduri de audit

Art. 175. - Sponsorul trebuie să se asigure că auditul studiului /sistemului se desfăşoară în concordanţă cu procedurile scrise ale sponsorului, în ceea ce priveşte obiectul auditului, modalitatea de audit, frecvenţa auditurilor, forma şi conţinutul raportului de audit.

Art. 176. - Planul de audit al sponsorului şi procedurile de audit al unui studiu clinic trebuie să ţină cont de importanţa studiului din punctul de vedere al celor care urmează a fi transmise către autorităţile competente, de numărul de subiecţi incluşi în studiu, de tipul şi complexitatea studiului, gradul de risc pentru subiecţii studiului şi de alte probleme constatate.

Art. 177. - Observaţiile şi constatările auditorului trebuie susţinute cu documente.

Art. 178. - Pentru păstrarea independenţei şi valorii atribuţiei de audit, în general, autorităţile competente nu trebuie de obicei să solicite rapoartele de audit; autorităţile competente pot solicita accesul la un raport de audit în situaţiile în care se evidenţiază un caz grav de nerespectare a regulilor de bună practică în studiul clinic sau în cadrul procedurilor legale.

Art. 179. – În situaţiile în care reglementările legale în domeniu prevăd acest lucru, sponsorul trebuie să prezinte un certificat de audit.

VI.20. Abaterea de la complianţă

Art. 180. – (1) Nerespectarea de către investigator/instituţie/membri ai personalului sponsorului a protocolului, a PSO, a regulilor de bună practică în studiul clinic şi/sau a reglementărilor legale în domeniu, trebuie să determine prompt sponsorul să ia măsuri pentru a asigura complianţa.

(2) În cazul identificării unei abateri de la complianţă care afectează/poate afecta semnificativ protecţia subiecţilor umani sau veridicitatea rezultatelor studiului, sponsorul trebuie să efectueze o analiză a cauzelor fundamentale şi să aplice acţiuni corective şi preventive adecvate.

Art. 181. - Dacă prin monitorizare şi/sau auditare se identifică abateri grave şi/sau persistente din partea investigatorului/instituţiei, sponsorul trebuie să oprească participarea instituţiei/investigatorului la studiu; dacă participarea unui investigator/instituţie la un studiu este întreruptă din cauza abaterilor, sponsorul trebuie să informeze prompt autorităţile competente.

VI.21. Închiderea prematură a studiului sau suspendarea acestuia

Art. 182. - (1) Dacă studiul este închis prematur sau este suspendat, sponsorul trebuie să informeze prompt investigatorul/instituţia şi autorităţile competente despre închiderea prematură sau suspendarea studiului şi motivele închiderii sau suspendării.

(2) CNBMDM trebuie de asemenea informată prompt despre motivele închiderii premature sau suspendării studiului, de către sponsor sau de către investigator/instituţie, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

VI.22. Rapoartele studiului clinic

Art. 183. - (1) Indiferent dacă studiul este finalizat sau închis prematur, sponsorul trebuie să se asigure de elaborarea şi prezentarea rapoartelor clinice către autorităţile competente, în conformitate cu reglementările legale în domeniu.

(2) Totodată, sponsorul trebuie să se asigure că rapoartele studiului clinic cuprinse în cererile de autorizare pentru punere pe piaţă a medicamentelor respectă prevederile legale în vigoare.

VI.23. Studii multicentrice

Art. 184. – În cazul studiilor multicentrice, sponsorul trebuie să se asigure că:

a) toţi investigatorii desfăşoară studiul cu respectarea strictă a protocolului acceptat de sponsor şi de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale şi că s-a obţinut opinia favorabilă aCNBMDM;

b) formularul de raportare a cazului este astfel conceput încât să cuprindă datele prevăzute în toate locurile de desfăşurare a studiului multicentric; investigatorilor care culeg date suplimentare trebuie să li se furnizeze formulare suplimentare de raportare a cazului, concepute astfel încât să cuprindă datele suplimentare;

c) responsabilităţile investigatorului coordonator şi ale altor investigatori participanţi sunt consemnate în documente înainte de începerea studiului;

d) tuturor investigatorilor li s-au asigurat instrucţiuni scrise privind respectarea protocolului şi a unui ansamblu uniform de standarde pentru evaluarea constatărilor clinice şi de laborator şi pentru completarea formularului de raportare a cazului;

e) comunicarea între investigatori este asigurată.

CAPITOLUL VII

Protocolul studiului clinic şi amendamentele la protocol

Art. 185. - În general, protocolul unui studiu clinic trebuie să conţină o serie de aspecte. Pe lângă acestea, pe pagini separate ale protocolului sau în cadrul unui acord separat, se pot prezenta unele informaţii specifice unităţii, unele dintre informaţiile enumerate mai jos putând fi incluse în alte documente de referinţă ale protocolului, precum broşura investigatorului.

VII.1. Informaţii generale

Art. 186. - Informaţiile generale pe care trebuie să le conţină un protocol sunt:

a) titlul protocolului, numărul de identificare al protocolului şi data; toate amendamentele trebuie şi acestea să poarte un număr şi o dată;

b) numele şi adresa sponsorului şi monitorului (dacă este altcineva decât sponsorul);

c) numele şi titlul persoanei/persoanelor autorizate de sponsor în vederea semnării protocolului şi amendamentului/amendamentelor la acesta;

d) numele, titlul, adresa şi numărul/numerele de telefon al/ale expertului medical pentru studiu din partea sponsorului;

e) numele şi titlul investigatorului/investigatorilor responsabil/responsabili pentru desfăşurarea studiului şi adresa şi numărul de telefon de la locul/locurile de desfăşurare a studiului;

f) numele, titlul, adresa şi numărul/numerele de telefon al/ale medicului calificat, responsabil (dacă este altă persoană decât investigatorul) de deciziile medicale la toate locurile de desfăşurare a studiului;

g) numele şi adresa/adresele laboratorului/laboratoarelor clinic/clinice şi/sau a altor departamente medicale şi/sau tehnice şi/sau instituţii implicate în studiu.

VII.2. Informaţii de fond

Art. 187. - Informaţiile de fond pe care trebuie să le conţină protocolul sunt:

a) numele şi descrierea medicamentului/medicamentelor pentru investigaţie clinică;

b) un rezumat al constatărilor din studiile non-clinice cu posibilă semnificaţie clinică şi din studiile clinice relevante pentru studiul clinic în cauză;

c) scurtă prezentare a posibilelor riscuri şi beneficii pentru subiecţi, dacă există;

d) descrierea şi justificarea căii de administrare, a dozelor, a modului de administrare şi a perioadei/perioadelor de tratament;

e) o declaraţie conform căreia studiul se va desfăşura în conformitate cu protocolul, regulile de bună practică în studiul clinic şi reglementările legale în domeniu;

f) prezentarea grupului de populaţie care urmează a fi studiată;

g) bibliografie şi trimiteri la datele relevante pentru studiu şi care constituie contextul de desfășurare a studiului.

VII.3. Obiectivele şi scopul studiului

Art. 188. - Protocolul trebuie să conţină o descriere detaliată a obiectivelor şi scopului studiului.

VII.4. Proiectul studiului

Art. 189. - (1) Integritatea ştiinţifică a studiului şi credibilitatea datelor din studiu depind în mod subtanțial de proiectul studiului.

(2) Descrierea proiectului studiului trebuie să includă:

a) enunțarea obiectivelor primare şi secundare, dacă există, care trebuie măsurate în cursul studiului;

b) descrierea tipului/proiectului studiului care trebuie desfăşurat (de ex. dublu orb, controlat cu placebo, cu proiect paralel) şi o schemă a proiectului, procedurilor şi etapelor;

c) descrierea măsurilor luate pentru reducerea/evitarea erorilor, inclusiv:

- randomizarea;
- caracterul ,,orb”.

d) descrierea tratamentului/tratamentelor aplicate în cursul studiului, a dozelor şi modului de administrare a medicamentelor pentru investigaţie clinică; descrierea formei dozate, ambalarea şi etichetarea medicamentului pentru investigaţie clinică;

e) estimarea duratei de participare a subiectului la studiul clinic şi o descriere a succesiunii şi duratei tuturor etapelor studiului, inclusiv a celor de urmărire, dacă există;

f) o descriere a ,,regulilor de încheiere a participării” sau ,,criteriilor de suspendare” pentru subiect, referitor la părţi ale studiului şi pentru studiu în întregime;

g) proceduri de gestionare a medicamentului/medicamentelor pentru investigaţie clinică, inclusiv placebo sau de referinţă, dacă există;

h) menținerea codurilor de randomizare a tratamentului din studiu şi a procedurilor de dezvăluire a codurilor;

i) identificarea informaţiilor care trebuie înregistrate direct în formularul de raportare a cazului (de ex. absența înregistrării scrise sau electronice a datelor) şi care trebuie considerate date sursă.

VII.5. Selecţia şi retragerea subiecţilor

Art. 190. - Selecţia şi retragerea subiecţilor studiului se face ţinând cont de următoarele:

a) criterii de includere a subiecţilor;

b) criterii de excludere a subiecţilor;

c) criterii de retragere a subiecţilor (de ex. încetarea tratamentului cu medicamentul pentru investigaţie clinică/tratamentului studiat) şi precizarea procedurilor referitoare la:

- momentul şi modalitatea de retragerea a subiecţilor din studiul/tratamentul cu medicamentul pentru investigaţie clinică;
- tipul şi momentul colectării datelor care trebuie obţinute pentru subiecţii retraşi;
- posibilitatea de înlocuire a subiecţilor şi modalitatea de realizare a acesteia;
- urmărirea ulterioară a subiecţilor retraşi din tratamentul cu medicamentul pentru investigaţie clinică/tratamentul studiat.

VII.6. Tratamentul care se administrează subiecţilor

Art. 191. - Informaţiile referitoare la tratamentul care se administrează subiecţilor constau din:

a) numele tuturor medicamentelor, dozele, schema de administrare a dozelor, calea/modul de administrare şi perioada de tratament, inclusiv perioada de urmărire ulterioară tratamentului, pentru fiecare tratament cu medicamentul pentru investigaţie clinică/grup de tratament al studiului/braţ de tratament;

b) medicaţia/tratamentul permis (inclusiv medicaţia în de salvare) şi nepermis înainte şi/sau în cursul studiului;

c) proceduri de monitorizare a respectării de către subiect a cerințelor studiului.

VII.7. Evaluarea eficacităţii

Art. 192. - Evaluarea eficacităţii se bazează pe:

a) specificarea parametrilor de eficacitate;

b) metodele şi momentul evaluării, înregistrării şi analizării parametrilor de eficacitate.

VII.8. Evaluarea siguranţei

Art. 193. - Evaluarea siguranţei se bazează pe:

a) specificarea parametrilor de siguranţă;

b) metodele şi momentul evaluării, înregistrării şi analizării parametrilor de siguranţă;

c) procedurile pentru obţinerea rapoartelor şi pentru înregistrarea şi raportarea evenimentelor adverse şi a bolilor intercurente;

d) tipul şi durata urmăririi subiectului după evenimentele adverse.

VII.9. Informaţii statistice

Art. 194. - Informaţiile statistice necesare sunt:

a) descrierea metodelor statistice care urmează a fi folosite, inclusiv momentul pentru realizarea fiecărei analize interimare;

b) numărul subiecţilor prevăzuţi spre includere; în studiile multicentrice trebuie precizat numărul prevăzut de subiecţi spre includere în fiecare loc de desfăşurare a studiului;

c) justificarea mărimii eşantionului, inclusiv consideraţii (sau calcule) privind puterea statistică a studiului şi justificarea clinică;

d) nivelul de semnificaţie care urmează a fi folosit;

e) criterii pentru închiderea studiului;

f) procedura de gestionare a datelor omise, nefolosite sau falsificate;

g) proceduri de raportare a fiecărei abateri de la planul statistic original (abaterile de la planul statistic original trebuie descrise şi justificate în protocol şi/sau în raportul final, dacă este cazul);

h) selecţia subiecţilor care urmează a fi incluşi în analize (de ex. toţi subiecţii randomizaţi, toţi subiecţii care primesc anumite doze, toţi subiecţii eligibili, subiecţii evaluabili).

VII.10. Accesul direct la documentele sursă

Art. 195. - Sponsorul trebuie să se asigure că protocolul sau alte acorduri scrise precizează că investigatorul/instituţia va permite accesul direct la datele/documentele sursă în scop de monitorizare, audit, verificare de către CNBMDMşi inspecţia Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, asigurând accesul direct la datele/documentele sursă.

VII.11. Asigurarea calităţii şi controlul calităţii

Art. 196. - Protocolul trebuie să cuprindă prevederi referitoare la asigurarea calităţii şi la controlul calităţii.

VII.12. Aspecte de etică

Art. 197. - În protocol trebuie prezentate consideraţiile etice referitoare la studiu.

VII.13. Manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor

Art. 198. - În protocol trebuie să existe prevederi referitoare la manevrarea datelor şi păstrarea înregistrărilor.

VII.14. Finanţarea şi asigurarea

Art. 199. - În protocol trebuie descrise finanţarea şi asigurarea, dacă nu sunt prevăzute într-un acord separat.

VII.15. Politica privind publicarea

Art. 200. - În protocol trebuie descrisă politica referitoare la publicare, dacă nu a fost prevăzută într-un acord separat.

VII.16. Date suplimentare

Art. 201. - În protocol se pot prezenta date suplimentare, dacă este cazul.

CAPITOLUL VIII

Broşura investigatorului

VIII.1. Introducere

Art. 202. - (1) Broşura investigatorului este o compilaţie de date clinice şi non-clinice despre medicamentul pentru investigaţie clinică și care prezintă relevanță pentru studierea medicamentului pe subiecți umani.

(2) Scopul acestui document este să ofere investigatorului şi altor persoane implicate în studiu informaţii care să favorizeze înţelegerea de către aceştia a motivelor pentru respectarea multor aspecte cheie ale protocolului, precum dozele, intervalul/frecvenţa dozelor, modul de administrare şi procedurile de monitorizare a siguranţei.

(3) Broşura investigatorului sprijină totodată și înțelegerea unor aspecte mai profunde care susțin managementul clinic al subiecților studiului în cursul desfășurării acestuia; informaţiile trebuie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată şi nepromoţională care să permită clinicianului sau potenţialului investigator să le înţeleagă şi să-şi facă propria evaluare

obiectivă a raportului risc-beneficiu specific studiului propus; din acest motiv la elaborarea unei broşuri a investigatorului trebuie să participe persoane calificate în medicină, dar conţinutul acesteia trebuie aprobat în cadrul disciplinelor care au generat datele prezentate.

Art. 203. - (1) Prezentul ghid privind buna practică în studiul clinic prezintă informaţiile minime care trebuie incluse în broşura investigatorului şi oferă sugestii de redactare.

(2) Este de aşteptat ca tipul şi volumul informaţiilor disponibile să varieze în funcţie de stadiul de dezvoltare a medicamentului pentru investigaţie clinică.

(3) În cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică autorizate pentru punere pe piaţă şi a căror farmacologie este binecunoscută de medici, nu este necesară o broşură a investigatorului foarte dezvoltată; în aceste situaţii, o alternativă potrivită o constituie broşura cu informaţii de bază despre medicament, prospectul sau eticheta, dacă acestea includ informaţii actuale, suficiente şi detaliate privind toate aspectele medicamentului pentru investigaţie clinică de posibilă importanţă pentru investigator.

(4) În cazul studierii unui medicament autorizat în vederea unei noi utilizări (indicaţie terapeutică nouă), trebuie elaborată o broşură a investigatorului specifică acestei noi utilizări.

(5) Broşura investigatorului trebuie verificată cel puţin anual şi revizuită dacă este necesar în conformitate cu procedurile scrise ale sponsorului.

(6) În funcţie de etapa de dezvoltare şi apariţia de noi informaţii relevante, poate fi necesară revizuirea mai frecventă însă, în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic, în caz de informaţii noi şi cu relevanţă specială, acestea necesită comunicate investigatorilor şi eventual CNBMDMşi/sau Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale anterior includerii în versiunea revizuită a broşurii investigatorului.

Art. 204. - (1) În general, sponsorul este responsabil pentru furnizarea către investigator a versiunii actualizate a broşurii investigatorului, iar investigatorul are drept sarcină transmiterea versiunii actualizate a broşurii investigatorului cătreCNBMDM.

(2) În cazul studiilor sponsorizate de investigator, sponsorul investigator trebuie să decidă dacă un producător comercial pune la dispoziţie broşura.

(3) Dacă medicamentul pentru investigaţie clinică este furnizat de un sponsor-investigator, acesta trebuie să ofere personalului studiului informaţia necesară.

(4) În cazul în care elaborarea unei broşuri a investigatorului nu este practică, în locul acesteia, sponsorul-investigator trebuie să includă în protocolul studiului un capitol amplu cu informaţii de fond, care să conţină minimum de informaţii recomandate în acest document.

VIII.2. Consideraţii generale

Art. 205. - Broşura investigatorului trebuie să cuprindă:

VIII.2.1. Pagina de gardă

Art. 206. - Pagina de gardă trebuie să conţină numele sponsorului, identitatea fiecărui medicament pentru investigaţie clinică (de ex. numărul studiului, denumirea chimică şi generică autorizată şi numele comercial când este posibil din punct de vedere legal şi agreat de sponsor) şi data curentă; de asemenea, se recomandă precizarea numărului ediţiei şi data precum şi o referinţă la numărul şi data ediţei pe care o înlocuieşte.

VIII.2.2. Declaraţia de confidenţialitate

Art. 207. - Sponsorul poate să includă în broşura investigatorului un enunţ prin care să solicite în mod expres investigatorului şi celor care o primesc să trateze documentul ca pe un document confidenţial destinat informării şi utilizării numai de către echipa investigatorului şi CE.

VIII.3. Conţinutul broşurii investigatorului

Art. 208. - Broşura investigatorului trebuie să conţină o serie de capitole, fiecare cu referire la literatură, atunci când este cazul.

VIII.3.1. Cuprins

Art. 209. - Un exemplu de cuprins este prezentat în Anexa 1, care face parte integrantă din prezentul ghid.

VIII.3.2. Rezumat

Art. 210. - Broşura investigatorului trebuie să conţină un rezumat (care să nu depăşească de preferință două pagini) care să cuprindă informaţiile semnificative referitoare la proprietăţile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice, farmacocinetice, metabolice şi clinice disponibile și care prezintă relevanță pentru, etapa clinică de dezvoltare a medicamentului pentru investigaţie clinică.

VIII.3.3. Introducere

Art. 211. - Broşura investigatorului trebuie să conţină o scurtă introducere care trebuie să precizeze următoarele: denumirea chimică (şi generică sau comercială, dacă au fost autorizate) a medicamentului pentru investigaţie clinică, toate substanţele active conţinute de acesta, clasa farmacologică şi poziţia estimată a medicamentului în cadrul clasei respective (de ex. avantajele), motivele cercetării cu acest medicament şi indicaţiile profilactice, terapeutice şi de diagnostic anticipate; la final, introducerea trebuie să ofere abordarea generală în evaluarea medicamentului pentru investigaţie clinică.

VIII.3.4. Proprietăţi fizice, chimice şi farmaceutice şi formulare

Art. 212. - (1) Trebuie prezentată o descriere a substanţei/substanţelor conţinute în medicamentul pentru investigaţie clinică (inclusiv formula chimică şi/sau structurală) şi un scurt rezumat al principalelor proprietăţi fizice, chimice şi farmaceutice.

(2) Pentru a permite luarea măsurilor potrivite care se impun în cursul studiului, trebuie folosită o descriere a formulării, inclusiv toţi excipienţii şi justificările relevante din punct de vedere clinic; totodată, trebuie prezentate instrucţiunile pentru păstrarea şi manipularea formelor de dozare şi trebuie precizate toate asemănările structurale cu alți compuși cunoscuți.

VIII.3.5.Studii non-clinice

VIII.3.5.1.INTRODUCERE

Art. 213. - (1) Trebuie prezentate pe scurt rezultatele tuturor studiilor relevante de farmacologie, toxicologie, farmacocinetică şi metabolizare efectuate cu medicamentul pentru investigaţie clinică.

(2) Acest rezumat trebuie să facă referire la metodologia folosită și la rezultate şi să ofere un comentariu asupra constatărilor relevante pentru investigarea terapeutică şi pentru posibilele efecte nefavorabile sau neintenţionate la om.

Art. 214. - (1) Informaţiile oferite trebuie să includă următoarele, după caz, dacă se cunosc/sunt disponibile:

a) specii testate;
b) numărul şi sexul animalelor în fiecare grup;
c) doză pe unitate [ex. miligram/kilogram (mg/kg)];
d) intervalul dintre doze;
e) calea de administrare;
f) durata administrării medicamentului;

g) informaţii privind distribuţia sistemică;
h) durata de supraveghere după tratament;
i) rezultate, inclusiv următoarele aspecte:
- natura şi frecvenţa efectelor toxice sau farmacologice;
- severitatea sau intensitatea efectelor toxice sau farmacologice;
- intervalul până la debutului efectelor;
- reversibilitatea efectelor;
- durata efectelor;
- răspunsul la doză.

(2) Când este posibil, trebuie folosite tabele/liste pentru a spori claritatea prezentării.

(3) În capitolele care urmează, trebuie discutate cele mai importante constatări din studiile efectuate, inclusiv raportul doză - răspuns relativ la efectele observate, importanţa acestora la om şi oricare aspect care urmează a fi studiat la om.

(4) Dacă este cazul, trebuie comparate dozele constatate active dar netoxice la aceleaşi specii de animale (de ex., trebuie discutat indicele terapeutic).

(5) Trebuie să se facă referiri la relevanţa acestei informaţii pentru doza propusă la om.

(6) Dacă este posibil, comparaţiile trebuie făcute de preferință în termeni de concentraţii în sânge/ţesuturi decât exprimate în mg/kg.

VIII.3.5.2.FARMACOLOGIE NON-CLINICĂ

Art. 215. - Dacă este cazul, poate fi inclus un rezumat al aspectelor farmacologice ale medicamentului pentru investigaţie clinică și, dacă este relevant, specificați metaboliţii semnificativi ai acestuia studiaţi la animale; un astfel de rezumat trebuie să încorporeze studii care evidenţiază activitatea terapeutică potenţială (de ex. modele de eficacitate, fixarea de receptori şi specificitatea) precum şi studii de evaluare a siguranţei (de ex., studii speciale care să evalueze alte acţiuni farmacologice decât efectul terapeutic/efectele terapeutice avut(e) iniţial în vedere).

VIII.3.5.3. FARMACOCINETICA ŞI METABOLIZAREA MEDICAMENTULUI LA ANIMALE

Art. 216. - Trebuie prezentat un rezumat privind farmacocinetica medicamentului pentru investigaţie clinică, biotransformarea şi distribuţia acestuia constatate la toate speciile studiate; discuţiile şi constatările trebuie să se refere la absorbţia şi biodisponibilitatea locală şi sistemică a medicamentului pentru investigaţie clinică şi a metaboliţilor acestuia şi la relaţia acestora cu constatările farmacologice şi toxicologice la speciile animale.

VIII.3.5.4.TOXICOLOGIA

Art. 217. - Trebuie să existe un rezumat al efectelor toxicologice rezultate din studiile relevante desfăşurate pe anumite specii, urmărind următoarele obiective, dacă este cazul:

- doza unică;
- doza repetată;
- carcinogenitate;
- studii speciale (de ex. acţiune iritantă şi acţiune sensibilizantă);
- toxicitate asupra reproducerii;
- genotoxicitate (mutagenitate).

VIII.3.6. Efecte la om

VIII.3.6.1. Introducere

Art. 218. - (1) Trebuie prezentat un comentariu cuprinzător privind efectele cunoscute ale administrării medicamentului pentru investigaţie clinică la om, inclusiv informaţii privind farmacocinetica, metabolismul, farmacodinamia, răspunsul la doză, siguranţa, eficacitatea şi alte activităţi farmacologice.

(2) Unde este posibil, trebuie inclus un rezumat al fiecărui studiu clinic finalizat.

(3) Totodată, trebuie prezentate informaţii referitoare la rezultatele privind oricare altă utilizare a medicamentului pentru investigaţie clinică în plus faţă de cea din studiile clinice, de exemplu experienţa după punerea acestuia pe piaţă.

VIII.3.6.2. FARMACOCINETICA ŞI METABOLIZAREA MEDICAMENTULUI LA OM:

Art. 219. - Trebuie prezentată o informaţie sumară a farmacocineticii medicamentului pentru investigaţie clinică, inclusiv următoarele, dacă sunt disponibile:

a) farmacocinetica (inclusiv metabolizarea şi absorbţia, fixarea de proteine plasmatice, distribuţia şi eliminarea);
b) biodisponibilitatea medicamentului pentru investigaţie clinică (absolută, unde este posibilă şi/sau relativă) folosind forme farmaceutice de referinţă;
c) subgrupe de populaţie (de ex. de sex, de vârstă şi cu funcţii afectate ale diferitelor organe);
d) interacţiuni (de ex. interacţiuni cu alte medicamente şi efectul alimentelor);
e) alte date privind farmacocinetica (de ex,. rezultate obţinute din studii populaţionale realizate în cadrul unor studii clinice).

VIII.3.6.3. SIGURANŢA ŞI EFICACITATEA:

Art. 220. - (1) Trebuie prezentat un rezumat al informaţiilor despre medicamentul pentru investigaţie clinică (inclusiv metaboliţii, când este cazul), siguranţa în administrare, farmacodinamia, eficacitatea şi relaţia doză-răspuns, dacă a fost obţinută în studiile precedente pe om (voluntari sănătoşi şi/sau bolnavi).

(2) Importanţa acestor informaţii trebuie comentată; în cazul finallizării unei serii de studii clinice, prezentarea unui rezumat al siguranţei şi eficacităţii obţinute în cadrul unei multitudini de studii pe subgrupe de populaţie poate asigura o prezentare mai clară a datelor.

(3) Sunt utile tabelele care concentrează reacţiile adverse constatate în toate studiile clinice (inclusiv pe cele privind toate indicaţiile studiate).

(4) Trebuie discutate diferenţele dintre modelele/incidenţa reacţiilor adverse în relaţie cu indicaţiile sau subgrupele de populaţie.

(5) Broşura investigatorului trebuie să prezinte riscul posibil şi reacţiile adverse care pot fi anticipate pe baza experienţei anterioare cu medicamentul în curs de investigare şi a medicamentelor înrudite. Trebuie de asemenea furnizată o descriere a precauţiilor sau a monitorizării speciale necesare în cadrul folosirii medicamentului pentru investigaţie clinică.

VIII.3.6.4. Experienţa după punerea pe piaţă

Art. 221. - (1) Broşura investigatorului trebuie să precizeze ţările în care a fost comercializat sau autorizat medicamentul pentru investigaţie clinică.

(2) Trebuie prezentată oricare informaţie semnificativă care provine din folosirea medicamentului pe piaţa farmaceutică (de ex. formulări, dozaj, cale de administrare şi reacţii adverse ale medicamentului).

(3) Broşura investigatorului trebuie totodată să precizeze ţările în care medicamentul pentru investigaţie clinică nu a primit autorizarea, a fost retras de pe piaţă sau i s-a retras autorizaţia.

VIII.3.7. Rezumatul datelor şi îndrumări pentru investigator

Art. 222. - (1) Prezentul capitol trebuie să cuprindă comentarii generale referitoare la datele non-clinice şi clinice şi, ori de câte ori este posibil, trebuie să concentreze pe informaţiile din diferite surse referitoare la variate aspecte privind medicamentul pentru investigaţie clinică; în acest fel, investigatorului i se pot prezenta interpretările cele mai bogate în semnificaţii ale datelor disponibile şi cu precizarea implicaţiilor acestor informaţii pentru studiile clinice viitoare.

(2) Când este cazul, trebuie comentate rapoartele publicate privind medicamentele înrudite; aceasta poate sprijini investigatorul să anticipeze reacţiile adverse sau alte probleme în studiul clinic.

Art. 223. - (1) Scopul principal al prezentului capitol este să-i faciliteze investigatorului înţelegerea clară a riscurilor posibile, a reacţiilor adverse, a testelor specifice, a observaţiilor şi precauţiilor care pot fi necesare pentru desfăşurarea unui studiu clinic.

(2) Această conştientizare trebuie să se bazeze pe informaţiile fizice, chimice, farmaceutice, farmacologice, toxicologice şi clinice disponibile cu referire la medicamentul pentru investigaţie clinică.

(3) Investigatorul clinic trebuie totodată îndrumat cu privire la recunoaşterea şi tratamentul posibilelor supradoze şi reacţiilor adverse, pe baza experienţei acumulate în administrarea la om şi pe farmacologia medicamentului pentru investigaţie clinică.

CAPITOLUL IX

Documentele esenţiale pentru desfăşurarea unui studiu clinic

IX.1. Introducere

Art. 224. - (1) Documentele esenţiale sunt acelea care, fiecare în parte şi în ansamblu, permit evaluarea desfăşurării studiului şi calitatea datelor obţinute.

(2) Aceste documente sunt necesare pentru a demonstra respectarea de către investigator, sponsor şi monitor a standardelor cuprinse în regulile pentru buna practică în studiul clinic şi a tuturor reglementărilor legale în domeniu.

(3) Documentele esenţiale sunt folosite şi pentru alte scopuri importante.

(4) Completarea în timp util a documentelor esenţiale la unitatea investigatorului/ instituţiei şi la cea a sponsorului poate contribui la succesul studiului efectuat de către investigator, sponsor şi monitor.

(5) De obicei, aceste documente sunt verificate de către auditorul independent al sponsorului şi de inspecţia Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, în cadrul procesului de validare a desfăşurării studiului şi integrităţii datelor colectate.

(6) Listele cu un minimum de documente esenţiale care sunt necesare sunt prezentate în Anexa 2, care face parte integrantă din prezentul ghid.

(7) Diferitele documente sunt grupate în trei categorii, în funcţie de etapa studiului clinic în care au fost generate:

a) înainte de începerea fazei clinice a studiului;

b) în cursul desfăşurării studiului clinic;

c) după închiderea studiului clinic.

Art. 225. – Este necesară prezentarea scopului fiecărui document, cu specificarea oportunității includerii acesteia fie în dosarul investigatorului/instituţiei, fie al sponsorului, fie în amândouă; se acceptă combinarea unora dintre documente, cu condiţia ca elementele individuale să poată fi identificate uşor.

Art. 226. – La începerea studiului trebuie instituit Dosarul standard al studiului, atât la biroul investigatorului/instituţiei cât şi la cel al sponsorului.

Art. 227. - Închiderea finală a studiului se poate realiza numai după verificarea de către monitor atât a dosarului investigatorului/instituţiei cât şi a dosarului sponsorului şi confirmarea includerii în dosarul potrivit a tuturor documentelor necesare .

Art. 228. - Oricare dintre documentele descrise în prezentul ghid poate fi subiect de audit şi trebuie prezentat persoanei care efectuează auditul din partea sponsorului precum şi de inspecţie din partea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale.

Art. 229. - Sponsorul şi investigatorul/instituţia trebuie să menţină înregistrări privind locaţia documentelor esenţiale, inclusiv a documentelor sursă. Sistemul de depozitare utilizat în timpul studiului şi de arhivare (indiferent de tipul de suport utilizat) trebuie să asigure identificarea documentului, istoricul versiunilor, modalităţi de căutare şi recuperare.

Art. 230. - Documentele esenţiale ale studiului trebuie suplimentate sau reduse, după necesitate (înaintea iniţierii studiului), în funcţie de importanţa şi relevanţa documentelor specifice pentru studiu.

Art. 231. - Sponsorul trebuie să asigure controlul investigatorului asupra datelor din formularul de raportare transmis sponsorului şi accesul permanent la acestea. Aceste date nu trebuie să fie sub controlul exclusiv al sponsorului.

Art. 232. - În cazul utilizării unei copii în locul unui document original (de exemplu: al documentelor sursă, formularului de raportare a cazului), această copie trebuie să îndeplinească cerinţele specifice copiilor certificate.

Art. 233. - Investigatorul/Instituţia trebuie să deţină control asupra tuturor documentelor esenţiale şi înregistrărilor generate de către investigator/instituţie anterior, în timpul şi după finalizarea studiului.

….

HOTĂRÂREA

Nr. 3/24.10.2017

referitoare la aprobarea şi revizuirea versiunii în limba română a unor Termeni Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru căi şi metode de administrare şi pentru formele farmaceutice dozate cu administrare orală

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1 - Se aprobă şi se revizuieste versiunea în limba română pentru unii Termeni Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene (si care se regasesc in *baza de date a Directoratului European pentru Calitatea Medicamentului – EDQM*) pentru căi şi metode de administrare şi respectiv, pentru formele farmaceutice dozate cu administrare orală, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

		CAI SI METODE DE ADMINISTRARE		
Nr. CRT	**Status**	**Termen standard**		**Definitie**
		Engleza	**Romana**	
1	Curent	***Auricular use***	***Administrare auriculară***	administrarea unui medicament in ureche
2	Curent	***Buccal use***	***Administrare bucală***	administrarea unui medicament in cavitatea bucală (intre obraz şi gingie), pentru obtinerea unui efect sistemic
3	Curent	***Cutaneous use***	***Administrare cutanată***	administrarea unui medicament pe piele şi/sau pe plăgile cutanate şi/sau pe unghii şi/sau pe păr, în vederea obţinerii unui efect local
4	Curent	***Dental use***	***Administrare dentară***	administrarea unui medicament pe şi /sau in interiorul dinţilor, pe si/ sau în jurul nervilor dentari
5	Curent	***Endocervical use***	***Administrare endocervicală***	administrarea unui medicament la nivelul colului uterin
6	Curent	***Endosinusial use***	***Administrare endosinusală***	administrarea unui medicament în sinusuri, în vederea obţinerii unui efect local
7	Curent	***Endotracheopulmonary use***	***Administrare endotraheopulmonară***	administrarea unui medicament în trahee şi/sau bronhii prin instilaţie (sunt excluse preparatele de inhalat; vezi calea inhalatorie).
8	Curent	***Epidural use***	***Administrare epidurală***	injectarea unui medicament în spaţiul epidural
9	Curent	***Epilesional use***	***Administrare lezională***	administrarea unui medicament pe o leziune
10	Curent	***Extraamniotic use***	***Administrare extraamniotică***	injectarea unui medicament între corion şi amnios

11	Curent	***Extracorporeal use***	***Administrare extracorporală***	administrarea unui medicament in afara organismului
12	Curent	***Gastric use***	***Administrare gastrică***	administrarea unui medicament in stomac prin utilizarea unui dispozitiv adecvat
13	Curent	***Gastroenteral use***	***Administrare gastrointestinală***	administrarea unui medicament în stomac sau in tractul gastrointestinal, utilizând un dispozitiv adecvat. Se utilizează numai atunci când termenii "administrare gastrică" sau ,, administrare intestinală" nu se aplica
14	Curent	***Gingival use***	***Administrare gingivală***	administrarea unui medicament pe gingie
15	Curent	***Haemodialysis***	***Hemodializă***	epurarea sângelui utilizând o membrană semipermeabilă
16	Curent	***Implantation***	***Implantare***	Insertia unui implant sau a unui tesut viu echivalent intr-un tesut viu
17	Curent	***Infiltration***	***Infiltratie***	metoda de administrare, de obicei prin injectare, prin care un lichid trece intr-un tesut tinta
18	Curent	***Inhalation use***	***Administrare prin inhalare***	administrarea unui medicament la nivelul aparatului respirator prin inhalare, în vederea obţinerii unui efect sistemic sau local în tractul respirator inferior; sunt excluse calea de administrare nazală şi endotraheopulmonară
19	Curent	***Intestinal use***	***Administrare intestinală***	administrarea unui medicament în intestin (duoden, jejun, ileon si colon) cu ajutorul unui dispozitiv adecvat. Calea gastrointestinala este exclusă
20	Curent	***Intraamniotic use***	***Administrare intraamniotică***	injectarea unui medicament în cavitatea amniotică
21	Curent	***Intraarterial use***	***Administrare intraarterială***	injectarea unui medicament într-o arteră
22	Curent	***Intraarticular use***	***Administrare intraarticulară***	injectarea unui medicament într-o cavitate articulară
23	Curent	***Intrabursal use***	***Administrare intrabursală***	injectarea unui medicament în burse şi tendoane

24	Curent	***Intracameral use***	***Administrare intracamerală***	administrarea unui medicament direct in camera anterioară a ochiului
25	Curent	***Intracardiac use***	***Administrare intracardiacă***	injectarea unui medicament în muşchiul cardiac şi/sau în cavitatea cardiacă
26	Curent	***Intracartilaginous use***	***Administrare intracartilaginoasa***	administrarea unui medicament in cartilaj
27	Curent	***Intracavernous use***	***Administrare intracavernoasă***	injectarea unui medicament în corpul cavernos
28	Curent	***Intracerebral use***	***Administrare intracelebrală***	administrarea unui medicament direct în ţesutul cerebral
29	Curent - Nou	***Intracerebroventricular use***	***Administrare intracerebroventriculara***	administrarea unui medicament în ventriculii cerebrali (sistemul ventricular cerebral) ai creierului
30	Curent	***Intracervical use***	***Administrare intracervicală***	injectarea unui medicament în colul uterin (cervix)
31	Curent	***Intracholangiopancreatic use***	***Administrare intracolangiopancreatică***	injectarea unui medicament in canalul biliar, de exemplu in canula introdusa in Ampula lui Vater (deschiderea comuna a celor doua canale), de obicei pentru administrarea unei substante de contrast pentru tehnici precum colangiopancreatografia endoscopica retrograda.
32	Curent	***Intracisternal use***	***Administrare intracisternală***	Administrarea unui medicament in cisterna cerebromedulară (Cisterna Magna).
33	Curent	***Intracoronary use***	***Administrare intracoronariană***	injectarea unui medicament în artera coronară.
34	Curent	***Intradermal use***	***Administrare intradermică***	injectarea unui medicament în derm
35	Curent	***Intradiscal use***	***Administrare intradiscală***	injectarea unui medicament în interiorul discului intervertebral.
36	Curent	***Intraepidermal use***	***Administare intraepidermică***	administrarea unui medicament în epiderm

37	Curent	***Intraglandular use***	***Administrare intraglandulară***	administrarea unui medicament direct intr-o glanda, de obicei prin injectare. Se va utiliza numai cand termeni mai specifici, precum "administrare intraprostatica" nu se aplica
38	Curent	***Intralesional use***	***Administrare intralezională***	administrarea unui medicament prin injectare sau prin orice alt mijloc direct într-o leziune
39	Curent	***Intralymphatic use***	***Administrare intralimfatică***	injectarea unui medicament într-un vas limfatic
40	Curent	***Intramuscular use***	***Administrare intramusculară***	injectarea unui medicament în ţesutul muscular
41	Curent	***Intraocular use***	***Administrare intraoculară***	administrarea unui medicament în ochi. Termenul "administrare intraoculara" se foloseste numai cand un termen mai specific (de exemplu: "administrare intracamerala" , "administrare intravitroasa") nu se aplica. "Administrarea oftalmica" şi "administrarea subconjunctivală" sunt excluse.
42	Curent	***Intraosseous use***	***Administrare intraosoasă***	administrarea unui medicament în măduva osoasă. Este exclusă "administrarea intrasternală".
43	Curent	***Intrapericardial use***	***Administare intrapericardica***	injectarea unui medicament în pericard
44	Curent	***Intraperitoneal use***	***Administrare intraperitoneală***	injectarea unui medicament în cavitatea peritoneală
45	Curent	***Intrapleural use***	***Administrare intrapleurală***	injectarea unui medicament în cavitatea pleurală
46	Curent	***Intraportal use***	***Administrare intraportală***	Administrarea prin injectare / perfuzare a unui medicament in vena porta hepatica pentru eliberarea locala in ficat.
47	Curent	***Intraprostatic use***	***Administrare intraprostatică***	administrarea unui medicament in prostata
48	Curent	***Intrasternal use***	***Administrare intrasternală***	injectarea unui medicament în măduva osoasă a sternului
49	Curent	***Intrathecal use***	***Administrare intratecală***	injectarea unui medicament prin dura mater în cavitatea subarahnoidiană

50	Curent	***Intratumoral use***	***Administrare intratumorală***	**Draft:** injectarea unui medicament intr-o tumora
51	Curent	***Intrauterine use***	***Administrare intrauterină***	administrarea unui medicament în cavitatea uterină
52	Curent	***Intravenous use***	***Administrare intravenoasă***	injectarea unui medicament în venă
53	Curent	***Intravesical use***	***Administrare intravezicală***	administrarea unui medicament în vezica urinară
54	Curent	***Intravitreal use***	***Administrare intravitreana***	administrarea unui medicament în camera vitroasa a ochiului
55	Curent	***Iontophoresis***	***Iontoforeză***	introducerea unei (unor) substante active ionizate prin aplicarea unui Curent electric continuu prin pielea intacta.
56	Curent	***Laryngopharyngeal use***	***Administrare faringolaringiană***	administrarea unui medicament în faringolaringe, în vederea obţinerii unui efect local (anestezicele).
57	Respins	***Nail use***		Termen anulat. Aceasta cale de administrare este acoperita de termenul existent "administrare cutanata". Cand utilizarea este restrictionata la o zona specifica cum ar fi unghiile, acest lucru se va specifica in informatiile despre produs.
58	Curent	***Nasal use***	***Administrare nazală***	administrarea unui medicament în nas, în vederea obţinerii unui efect local sau sistemic; terapia prin inhalare destinata cailor respiratorii inferioare este exclusa; a se vedea calea de administrare prin inhalare
59	Curent	***Ocular use***	***Administrare oftalmică***	administrarea unui medicament pe globul ocular şi/sau conjunctivă
60	Curent	***Oral use***	***Administrare orală***	administrarea unui medicament prin înghiţire
61	Curent	***Oromucosal use***	***Administrare bucofaringiană***	Administrarea unui medicament în cavitatea orală, în vederea obţinerii unui efect local sau sistemic.Termenul "bucofaringian" se foloseste numai cand un termen mai specific (de exemplu: bucal, gingival, sublingual…) nu se aplică; este exclusă administrarea orală (prin inghitire).

62	Curent	***Oropharyngeal use***	***Administrare orofaringiană***	administrarea unui medicament în orofaringe (gât), în vederea obţinerii unui efect local
63	Curent	***Periarticular use***	***Administrare periarticulară***	injectarea unui medicament în jurul articulaţiei
64	Curent	***Perineural use***	***Administrare perineurală***	injectarea unui medicament in imediata vecinatate a unuia sau mai multor nervi
65	Curent	***Periodontal use***	***Administrare periodontală***	administrarea unui medicament in spatiul dintre dinte si gingie
66	Curent	***Periosseous use***	***Administrare periosoasă***	administrarea unui medicament pe sau în jurul osului
67	Curent	***Peritumoral use***	***Administrare peritumorală***	administrarea unui medicament direct in regiunea care inconjoara o tumora
68	Curent	***Posterior juxtascleral use***	***Administrare juxtascleralăposterioară***	administrarea unui medicament în spaţiul episcleral, adiacent maculei.
69	Curent	***Rectal use***	***Administrare rectală***	administrarea unui medicament în rect, în vederea obţinerii unui efect local sau sistemic
70	Curent	***Retrobulbar use***	***Administrare retrobulbară***	administrarea uni medicament in spatele globului ocular
71	Curent	***Route of administration not applicable***	***Administrare nespecifică***	Se aplica medicamentelor care nu vin in contact direct cu corpul pacientului, sau sunt administrate in locuri anatomice variate sau nespecifice.
72	Curent	***Skin scarification***	***Administrare prin scarificarea pielii***	administrarea unui medicament prin zgarierea pielii
73	Curent	***Subconjunctival use***	***Administrare subconjunctivală***	injectarea unui medicament sub conjunctivă
74	Curent	***Subcutaneous use***	***Administrare subcutanată***	injectarea unui medicament direct sub piele
75	Curent	***Sublingual use***	***Administrare sublinguală***	administrarea unui medicament sub limbă, în vederea obţinerii unui efect sistemic

76	Curent	***Submucosal use***	***Administrare submucoasă***	Injectarea unui medicament direct sub o mucoasă
77	Curent - Nou	***Subretinal use***	***Administrare subretiniana***	administrarea unui medicament între retina senzorială (retina neuronală) și epiteliul pigmentar retinian.
78	Curent	***Transdermal use***	***Administrare transdermică***	administrarea unui medicament pe piele, în vederea obţinerii unui efect sistemic, după traversarea barierii pielii.
79	Curent	***Urethral use***	***Administrare uretrală***	administrarea unui medicament în uretră
80	Curent	***Vaginal use***	***Administrare vaginală***	administrarea unui medicament în vagin
		Legenda:		
		Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);		
		versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.		
		Respins (in eng ***rejected*** **)** = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;		
		este inclus în baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitări pentru acest termen, la Comisia FE.		
		Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,		
		versiunea în limba română este supusă aprobării în ședința CS al ANMDM din 24.10.2017.		

FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE AURICULARA

		Termeni standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Statut**	***engleza***	***romana***	**Definitie**
1	Retras	***Cutaneous/ear drops suspension***	***Picaturi auriculare / cutanate, suspensie***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Ca alternativa se pot utiliza "suspensie cutanata" sau "picaturi auriculare, suspensie" conform APP. Daca este autorizata utilizarea alternativa, se va specifica in PI.
2	Curent	***Ear cream***	***Crema auriculara***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-o crema destinata aplicarii in conductul auditiv extern, cu ajutorul unui tampon impregnat daca este necesar.
3	Curent	***Ear drops, emulsion***	***Picaturi auriculare emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o emulsie destinata aplicarii in conductul auditiv extern. Recipientele multidoza pot fi recipiente picuratoare, sau prevazute cu un sistem de picurare sau picuratorul poate fi livrat separat .
4	Curent	***Ear drops, powder for suspension***	***Picaturi auriculare,pulbere pentru suspensie***	Preparat solid constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinate a fi dispersate intr-un lichid specific pentru a obtine o suspensie pentru picaturi auriculare.
5	Curent	***Ear drops, solution***	***Picaturi auriculare , solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o solutie apoasa sau uleioasa destinata aplicarii in conductul auditiv extern. Recipientele multidoza pot fi recipiente picuratoare, sau prevazute cu un sistem de picurare sau picuratorul poate fi livrat separat . Preparatul poate fi administrat sub forma de picaturi sau in volume mici.

6	Curent	***Ear drops, suspension***	***Picaturi auriculare, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o suspensie apoasa sau uleioasa destinata aplicarii in conductul auditiv extern. Recipientele multidoza pot fi recipiente picuratoare, sau prevazute cu un sistem de picurare sau picuratorul poate fi livrat separat . Preparatul poate fi administrat sub forma de picaturi sau in volume mici.
7	Curent	***Ear gel***	***Gel auricular***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un gel destinat aplicarii in conductul auditiv extern, daca este necesar cu ajutorul unui tampon impregnat cu acest preparat.
8	Curent	***Ear ointment***	***Unguent auricular***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un unguent destinat aplicarii in conductul auditiv extern, daca este necesar cu ajutorul unui tampon impregnat cu acest preparat.
9	Curent	***Ear powder***	***Pulbere auriculara***	Preparat solid, de obicei multidoza, constand din una sau mai multe pulberi, constituite din una sau mai multe substante active, destinate aplicarii in conductul auditiv extern. Pulberile auriculare se prezinta in recipiente prevazute cu un aplicator potrivit sau un dispozitiv de suflare.
10	Curent	***Ear spray, emulsion***	***Spray auricular, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o emulsie destinata aplicarii in conductul auditiv extern prin pulverizare, pentru a obtine un efect local. Spray-urile auriculare se prezinta in recipiente cu pompa de pulverizare sau in recipiente presurizate prevazute cu valva de pulverizare.
11	Curent	***Ear spray, solution***	***Spray auricular, solutie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o solutie destinata aplicarii in conductul auditiv extern prin pulverizare, pentru a obtine un efect local. Spray-urile auriculare se prezinta in recipiente cu pompa de pulverizare sau in recipiente presurizate prevazute cu valva de pulverizare.
12	Curent	***Ear spray, suspension***	***Spray auricular, suspensie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o suspensie destinata aplicarii in conductul auditiv extern prin pulverizare, pentru a obtine un efect local. Spray-urile auriculare se prezinta in recipiente cu pompa de pulverizare sau in recipiente presurizate prevazute cu valva de pulverizare.
13	Curent	***Ear stick***	***Creion auricular***	DRAFT: preparat solid unidoza, de obicei de forma conica, destinat introducerii in conductul auditiv extern, unde se topeste sau se dizolva.

14	Curent	***Ear tampon***	***Tampon auricular***	DRAFT: preparat solid unidoza, destinat introducerii in conductul auditiv extern, pentru o perioada de timp limitata. Tamponul auricular consta dintr-un material potrivit impregnat cu o substanta activa.
15	Curent	***Ear wash, emulsion***	***Emulsie pentru spalaturi auriculare***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand de obicei dintr-o emulsie ulei in apa, cu un pH in limite fiziologice. Spalaturile auriculare sunt destinate curatarii conductului auditiv extern.
16	Curent	***Ear wash, solution***	***Solutie pentru spalaturi auriculare***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand de obicei dintr-o solutie apoasa, cu un pH in limite fiziologice. Spalaturile auriculare sunt destinate curatarii conductului auditiv extern.
17	Curent	***Ear/eye drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice, solutie***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
18	Curent	***Ear/eye drops, suspension***	***Picaturi auriculare / oftalmice, suspensie***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
19	Curent	***Ear/eye ointment***	***Unguent auricular / oftalmic***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
20	Curent	***Ear/eye/nasal drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice / nazale, solutie***	Acest termen inlocuieste termenul Ear/ eye/ nose drops, solution si trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.
21	Retras	***Ear/eye/nose drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice / nazale, solutie***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
22	Curent	***Ear/nasal drops, suspension***	***Picaturi auriculare / nazale, suspensie***	Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.

Legenda :

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Retras (in eng. **Deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;**

nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
	FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE NAZALA			
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Statut**	**engleza**	**romana**	**Definitie**
1	Retras	***Cutaneous and nasal ointment***	***Unguent cutanat si nazal***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
2	Curent	***Cutaneous/nasal ointment***	***Unguent cutanat / nazal***	Acest termen inlocuieste termenul "Unguent nazal si cutanat "
3	Curent	***Ear/eye/nasal drops, solution***	***Picaturi auriculare / oftalmice / nazale, solutie***	*Acest termen inlocuieste termenul Ear/ eye/ nose drops, solution si trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.*
4	Retras	***Ear/eye/****nose* ***drops, solution***		Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
5	Curent	***Ear/nasal drops, suspension***	***Picaturi auriculare / nazale, suspensie***	*Acest termen trebuie utilizat numai cand pentru un medicament nu exista o cale de administrare predominanta.*
6	Curent	***Endosinusial solution***	***Solutie endosinusala***	Preparat lichid constand dintr-o solutie destinata administrarii in sinusuri pentru a obtine un efect local.
7	Curent	***Endosinusial wash, suspension***	***Suspensie pentru spalaturi endosinusale***	-

8	Curent	***Gargle/nasal wash***	***Solutie pentru gargarisme / spalaturi nazale***	-
9	Curent	***Nasal cream***	***Crema nazala***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-o crema, de obicei de tip ulei in apa, destinata administrarii nazale pentru a obtine un efect local. Cremele nazale se prezinta de obicei in tuburi prevazute cu un aplicator nazal.
10	Curent	***Nasal drops, emulsion***	***Picaturi nazale, emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o emulsie destinata administrarii nazale cu ajutorul unui aplicator adecvat.
11	Curent	***Nasal drops, powder for solution***	***Picaturi nazale, pulbere pentru solutie***	Preparat solid constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate a fi dizolvate intr-un lichid specific pentru a obtine picaturi nazale solutie.
12	Curent	***Nasal drops, solution***	***Picaturi nazale, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o solutie destinata administrarii nazale cu ajutorul unui aplicator adecvat.
13	Curent	***Nasal drops, suspension***	***Picaturi nazale, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o suspensie destinata administrarii nazale cu ajutorul unui aplicator adecvat.
14	Curent	***Nasal gel***	***Gel nazal***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un gel hidrofil destinat administrarii nazale pentru a obtine un efect local. Se prezinta in tuburi cu aplicator nazal.
15	Curent	***Nasal ointment***	***Unguent nazal***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un unguent destinat administrarii nazale pentru a obtine un efect local. Se prezinta in tuburi cu aplicator nazal.
16	Curent	***Nasal powder***	***Pulbere nazala***	Preparat solid, de obicei multidoza constand dintr-una sau mai multe substante active, din una sau mai multe pulberi destinate administrarii nazale prin suflare in cavitatea nazala. Mentiune: termenul "de obicei" a fost adaugat la definitie pentru a permite includerea si a recipientului unidoza.

17	Retras	***Nasal spray and oromucosal solution***	***Spray nazal si solutie bucofaringiana***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Mentiune: Termenul a fost inlocuit cu Nasal spray, solution / oromucosal solution respectiv Spray nazal, solutie / solutie bucofaringiana
18	Curent	***Nasal spray, emulsion***	***Spray nazal, emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, sub forma de emulsie, aflat intr-un recipient cu sau fara valva dozatoare sau intr-un recipient cu pompa pulverizatoare.
19	Curent	***Nasal spray, powder for solution***	***Spray nazal, pulbere pentru solutie***	Acest termen inlocuieste "Powder for solution for nasal spray respectiv Pulbere pentru solutie pentru spray nazal
20	Curent	***Nasal spray, solution***	***Spray nazal, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, sub forma de solutie intr-un recipient cu sau fara valva dozatoare sau intr-un recipient cu pompa pulverizatoare.
21	Curent	***Nasal spray, solution/oromucosal solution***	***Spray nazal, solutie / solutie bucofaringiana***	Acest termen inlocuieste termenul "Nasal spray and oromucosal solution" respectiv "Spray nazal si solutie bucofaringiana".
22	Curent	***Nasal spray, suspension***	***Spray nazal, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, sub forma de suspensie intr-un recipient cu sau fara valva dozatoare sau intr-un recipient cu pompa pulverizatoare.
23	Curent	***Nasal stick***	***Creion nazal***	Preparat solid, unidoza, de forma cilindrica sau conica, destinat administrarii nazale pentru obtinerea unui efect local.
24	Curent	***Nasal wash***	***Solutie pentru spalaturi nazale***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand , de obicei, dintr-o solutie apoasa, izotonica, destinata curatirii cavitatilor nazale.
25	Curent	***Nasal/oromucosal solution***	***Solutie nazala / bucofaringiana***	-
26	Curent	***Nasal/oromucosal spray, solution***	***Spray nazal/bucofaringian, solutie***	-
27	Curent	***Powder for endosinusial solution***	***Pulbere pentru solutie endosinusala***	Preparat solid, constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate a fi dizolvate intr-un lichid specific pentru a obtine o solutie endosinusala.

28	Retras	***Powder for solution for nasal spray***	***Pulbere pentru solutie pentru spray nazal***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. A fost inlocuit cu "Nasal spray, powder for solution" respectiv "Spray nazal, pulbere pentru solutie".
29	Curent	***Solution for provocation test***	***Solutie pentru testul de provocare***	Produs alergen pentru testul de provocare pe caile de administrare nazala, oftalmica sau la nivelul bronhiilor
30	Respins	***Solvent for nasal use***	***Solvent pentru administrare nazala***	Termen respins deoarece implica faptul ca produsul este destinat utilizarii nazale ca atare si nu ca este utilizat la prepararea unui medicament pentru administrare nazala.

Legenda

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Retras (in eng. **Deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;**
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. **Rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;**
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE

FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE OFTALMICA

		Termen standard complet		
Nr. Crt.	**Statut**	***engleza***	***romana***	**Descriere**
1	Curent	***Concentrate for solution for intraocular irrigation***	***Concentrat pentru solutie de irigare intraoculara***	Preparat lichid steril destinat a fi diluat cu un lichid specific pentru a obtine o solutie de irigare intraoculara
2	Curent	***Ear/eye drops, solution***	***Picături auriculare/oftalmice, soluţie***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
3	Curent	***Ear/eye drops, suspension***	***Picături auriculare/oftalmice, suspensie***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
4	Curent	***Ear/eye ointment***	***Unguent auricular/oftalmic***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
5	Curent	***Ear/eye/nasal drops, solution***	***Picături auriculare/oftalmice /nazale, solutie***	Acest termen se va utiliza doar cand nu exista o cale specifica de administrare a medicamentului
6	Retras	***Ear/eye/***nose ***drops, solution***		Termenul nu este aprobat pentru utilizare.

7	Curent	***Eye cream***	***Crema oftalmica***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-o crema sterila destinata utilizarii oftalmice. Cremele oftalmice pot fi ambalate in tuburi pliabile prevazute cu o canula avand un continut maxim de 5g de preparat . De asemenea cremele oftalmice pot fi ambalate in recipiente unidoza special proiectate pentru a facilita administrarea fara contaminare.
8	Curent	***Eye drops, emulsion***	***Picaturi oftalmice, emulsie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o emulsie sterila destinata folosirii oftalmice . Preparatele multidoza sunt prezentate in recipiente care permit administrarea in picaturi succesive si contin cel mult 10ml de medicament.
9	Curent	***Eye drops, powder for solution***	***Picaturi oftalmice, pulbere pentru solutie***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate destinate a fi dizolvate intr-un lichid specific pentru a obtine picaturi oftalmice solutie
10	Curent	***Eye drops, powder for suspension***	***Picaturi oftalmice, pulbere pentru suspensie***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate destinate a fi dispersate intr-un lichid specific pentru a obtine picaturi oftalmice suspensie
11	Curent	***Eye drops, prolonged-release***	***Picaturi oftalmice cu eliberare prelungita***	Preparat lichid steril destinat utilizarii oftalmice. Substanta activa este eliberata pe o perioada extinsa de timp.
12	Curent	***Eye drops, solution***	***Picaturi oftalmice, solutie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o solutie sterila apoasa sau uleioasa, destinata folosirii oftalmice . Preparatele multidoza sunt prezentate in recipiente care permit administrarea in picaturi succesive si contin cel mult 10ml de medicament.
13	Curent	***Eye drops, solvent for reconstitution***	***Solvent oftalmic pentru reconstituire***	Solvent steril utilizat la reconstituirea unei pulberi liofilizate pentru picaturi oftalmice

14	Curent	***Eye drops, suspension***	***Picaturi oftalmice, suspensie***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand dintr-o suspensie sterila apoasa sau uleioasa, destinata folosirii oftalmice . Preparatele multidoza sunt prezentate in recipiente care permit administrarea in picaturi succesive si contin cel mult 10ml de medicament.
15	Curent	***Eye gel***	***Gel oftalmic***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un gel steril destinat utilizarii oftalmice. Gelurile oftalmice pot fi ambalate in tuburi pliabile prevazute cu o canula avand un continut maxim de 5g de preparat . Gelul oftalmic poate fi ambalat in recipiente unidoza special proiectate pentru a facilita administrarea fara contaminare.
16	Curent	***Eye lotion***	***Solutie pentru baie oculara***	Preparat lichid unidoza sau multidoza, constand dintr-o solutie apoasa sterila pentru spalarea sau baia ochiului.
17	Curent	***Eye lotion, solvent for reconstitution***	***Solvent pentru baie oculara***	Solvent steril utilizat la reconstituirea unei pulberi liofilizate pentru solutie pentru baie oculara.
18	Curent	***Eye ointment***	***Unguent oftalmic***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza constand dintr-un unguent steril destinat folosirii oftalmice. Preparatele multidoza sunt prezentate in tuburi prevazute cu canula si contin cel mult 5g de medicament. De asemenea se pot prezenta in recipiente adecvate unidoza. Recipientele au o forma adecvata care permite administrarea fara contaminare.
19	Curent	***Intraocular instillation solution***	***Solutie pentru instilatie intraoculara***	Preparat lichid steril constand dintr-o solutie destinata instilatiei(administrarii prin picurare) in partea interna a ochiului. Sunt excluse "picaturi oftalmice, solutie" si "solutie pentru irigare intraoculara"

20	Curent	***Ophthalmic insert***	***Insert oftalmic***	Preparat solid, steril, cu dimensiuni si forme adecvate, destinat a fi introdus in sacul conjunctival pentru un efect local sau ocular produs de eliberarea unei sau mai multor substante active intr-o perioada de timp determinata. In general, constau dintr-un rezervor cu substanta activa incorporat intr-o matrita sau delimitat de o membrana cu control a vitezei de eliberare. Se gasesc in recipiente sterile individuale.
21	Curent	***Ophthalmic strip***	***Banda oftalmica***	Preparat steril unidoza constand dintr-o banda din material potrivit impregnat cu substanta activa. Este destinat aplicarii pe globul ocular.
22	Curent	***Powder for intraocular instillation solution***	***Pulbere pentru solutie pentru instilatie intraoculara***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate dizolvarii intr-un lichid specific pentru a obtine o solutie pentru instilare intraoculara
23	Curent	***Powder for solution for intraocular irrigation***	***Pulbere pentru solutie pentru irigare intraoculara***	Preparat solid steril constand din una sau mai multe pulberi, inclusiv liofilizate, destinate dizolvarii intr-un lichid specific pentru a obtine o solutie pentru irigare intraoculara
24	Curent	***Solution for intraocular irrigation***	***Solutie pentru irigare intraoculara***	Preparat steril constand dintr-o solutie destinata irigarii unei sau mai multor structuri interne ale ochiului, de exemplu in timpul procedurilor chirurgicale
25	Curent	***Solution for provocation test***	***Solutie pentru testul de provocare***	Preparat alergen pentru testul de provocare pe cale nazala, oculara sau la nivelul bronhiilor
26	Curent	***Solvent for solution for intraocular irrigation***	***Solvent pentru solutie pentru irigare intraoculara***	Preparat lichid steril destinat utilizarii ca solvent pentru prepararea solutiilor pentru irigare intraoculara

Legenda:

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Retras (in eng. **deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;**

nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE BUCOFARINGIANA				
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Statut**	**engleza**	**romana**	**Descriere**
1	Curent	***Buccal film***	***Film bucal***	Pelicula uni- sau pluristratificata, dintr-un material adecvat, pentru a fi aplicata in cavitatea bucala pentru obtinerea unui efect sistemic.
2	Curent	***Buccal tablet***	***Comprimat bucal***	Preparat solid, unidoza, destinat aplicarii in cavitatea bucala pentru obtinerea unei eliberari sistemice. Sunt fabricate prin comprimarea unor amestecuri de pulberi sau prin granulare in comprimate de forme adecvate administrarii propuse.
3	Curent	***Compressed lozenge***	***Comprimat de supt***	Preparat solid, unidoza, destinat a fi supt pentru obtinerea unui efect local sau sistemic. Se prepara prin comprimare si este adesea de forma romboidala. De obicei contine agenti aromatizanti si indulcitori. Se dizolva sau se dezintegreaza incet cand este supt.
4	Curent	***Concentrate for gargle***	***Solutie concentrata pentru gargarisme***	Preparat lichid care consta dintr-o solutie apoasa care trebuie diluata in apa pentru a se obtine un gargarism.
5	Curent	***Concentrate for oromucosal solution***	***Solutie concentrata pentru solutii bucogaringiene***	Preparat lichid care trebuie diluat in lichidul specificat pentru a obtine o solutie bucofaringiana.
6	Curent	***Cutaneous solution/concentrate for oromucosal solution***	***Solutie cutanata / concentrat pentru solutie bucofaringiana***	Acest termen trebuie utilizat numai in cazurile in care nu exista o singura cale predominanta de administrare a medicamentului.
7	Respins	***Cutaneous/oromucosal spray***	***Spray cutanat / bucofaringian***	Termen respins. Pentru astfel de produse, trebuie obtinute autorizatii de punere pe piata separate din pricina diferitelor cerinte microbiologice pentru caile de administrare implicate.

8	Respins	***Cutaneous/oromucosal/oral solution***	***Solutie cutanata / bucofaringiana / orala***	Termen respins. Pentru astfel de produse, trebuie obtinute autorizatii de punere pe piata separate din pricina diferitelor cerinte microbiologice pentru caile de administrare implicate.
9	Respins	***Effervescent buccal tablet***	***Comprimate bucale efervescente***	Termen respins. "Efervescent" implica dezintegreaza rapida a comprimatului in prezenta apei. Acest lucru nu este adecvat pentru comprimatele bucale care trebuie sa se dezintegreze pe o perioada mai mare de timp.
10	Curent	***Gargle***	***Solutie pentru gargarisme***	Preparat lichid constand dintr-o solutie apoasa destinata gargarei pentru a obtine un efect local in cavitatea orala si in gat. Nu trebuie inghitita.
11	Curent	***Gargle, powder for solution***	***Pulbere pentru solutie pentru gargarisme***	Preparat solid constand dintr-una sau mai multe pulberi care se dizolva in apa, pentru a obtine o solutie pentru gargarisme.
12	Curent	***Gargle, tablet for solution***	***Comprimat pentru solutie pentru gargarisme***	Preparat solid constand dintr-un comprimat care trebuie dizolvat in apa pentru a obtine o solutie pentru gargarisme.
13	Curent	***Gargle/mouthwash***	***Solutie pentru gargarisme / apa de gura***	Solutie pentru gargarisme / apa de gura
14	Curent	***Gargle/nasal wash***	***Solutie pentru gargarisme / spalaturi nazale***	Solutie pentru gargarisme / spalaturi nazale
15	Curent	***Gingival gel***	***Gel gingival***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-un gel destinat administrarii gingivale pentru a obtine un efect local.
16	Curent	***Gingival paste***	***Pasta gingivala***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-o pasta de particule solide fin dispersate intr-o baza hidrofila; pasta este destinata administratii gingivale pentru a se obtine un efect local.
17	Curent	***Gingival solution***	***Solutie gingivala***	Preparat lichid, de obicei multidoza constand dintr-o solutie destinata administrarii gingivale.

18	Curent	***Laryngopharyngeal solution***	***Solutie faringolaringiana***	Preparat lichid, constand dintr-o solutie destinata administrarii in faringolaringe pentru un efect local, altul decat prin pulverizare.
19	Curent	***Laryngopharyngeal spray, solution***	***Spray faringolaringian, solutie***	Preparat lichid, constand dintr-o solutie destinata administrarii prin pulverizare in faringolaringe pentru un efect local.
20	Curent	***Lozenge***	***Pastila***	Preparat solid unidoza destinat a fi supt pentru a se obtine , de obicei, un efect in cavitatea bucala si in gat. Pastilele sunt preparate tari obtinute prin turnare. De obicei contin agenti aromatizanti si indulcitori. Se dizolva sau se dezintegreaza incet cand sunt supte.
21	Curent	***Medicated chewing-gum***	***Guma masticabila medicamentoasa***	Preparat solid unidoza constand dintr-o baza, compusa in principal din gume, care trebuie mestecata, dar nu inghitita. Substanta(ele) activa (e) este (sunt) eliberata(e) in saliva prin mestecare. Guma masticabila medicamentoasa este destinata tratamentului local al afectiunilor bucale sau eliberarii sistemice dupa absorbtia prin mucoasa bucala sau din tractul gastrointestinal.
22	Curent	***Mouthwash***	***Apa de gura***	Preparat lichid, constand dintr-o solutie apoasa destinata administrarii in contact cu mucoasa bucala. Nu trebuie inghitita. Apele de gura pot contine excipienti de ajustare a pH-ului care trebuie sa fie pe cat posibil neutru.
23	Curent	***Mouthwash, powder for solution***	***Apa de gura, pulbere pentru solutie***	Acest termen inlocuieste ***"Pulbere pentru apa de gura"***
24	Curent	***Mouthwash, tablet for solution***	***Apa de gura, comprimat pentru solutie***	Preparat solid constand dintr-un comprimat neacoperit care trebuie dizolvat in apa pentru a obtine o apa de gura.
25	Respins	***Muco-adhesive buccal prolonged-release tablet***	***Comprimat bucal mucoadeziv cu eliberare prelungita***	Termen respins. Comprimatele bucale mucoadezive sunt destinate eliberarii substantei(lor) active pe o perioada prelungita de timp.

26	Curent	***Muco-adhesive buccal tablet***	***Comprimat bucal mucoadeziv***	Preparat solid unidoza care se aplica pe mucoasa bucala pentru a se obtine o eliberare sistemica pe o perioada extinsa de timp. Comprimatele bucale mucoadezive se prepara de obicei prin comprimarea unor amestecurilor de pulberi sau granulate in comprimate cu o forma adecvata caii de administrare propuse.Acestea contin de obicei polimeri hidrofili, care prin umectare cu saliva produc un hidrogel flexibil care adera la mucoasa bucala.
27	Retras	***Nasal spray and oromucosal solution***	***Spray nazal si solutie bucofaringiana***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
28	Curent	***Nasal spray, solution/oromucosal solution***	***Spray nazal, solutie / solutie bucofaringiana***	Acest termen inlocuieste termenul ***"Spray nazal si solutie bucofaringiana"***
29	Curent	***Nasal/oromucosal solution***	***Solutie nazala / bucofaringiana***	Solutie nazala / bucofaringiana
30	Curent	***Nasal/oromucosal spray, solution***	***Spray nazal / bucofaringian, solutie***	Spray nazal / bucofaringian, solutie
31	Curent	***Oromucosal capsule***	***Capsula bucofaringiana***	Preparat solid unidoza continut intr-un invelis moale , care trebuie mestecat sau supt pentru obtinerea unui efect local in cavitatea bucala.
32	Curent	***Oromucosal cream***	***Crema bucofaringiana***	Preparat semisolid de obicei multidoza constand dintr-o emulsie ulei in apa, destinat aplicarii bucofaringiene. Cremele bucofaringiene se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica, alta decat gingia, pentru un efect local.
33	Curent	***Oromucosal drops***	***Picaturi bucofaringiene***	Preparat lichid, multidoza constand dintr-o solutie, suspensie sau emulsie, destinat administrarii bucofaringiene. Picaturile bucofaringiene se administreaza prin instilatie (picurare) in cavitatea bucala sau pe o parte specifica a cavitatii bucale.

34	Curent	***Oromucosal gel***	***Gel bucofaringian***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-un gel hidrofil destinat administrarii bucofaringiene. Se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica, pentru a se obtine un efect local. Gelul gingival este exclus.
35	Curent	***Oromucosal ointment***	***Unguent bucofaringian***	Preparat semisolid multidoza constand dintr-un unguent destinat administrarii bucofaringiene. Se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica, pentru a se obtine un efect local.
36	Curent	***Oromucosal paste***	***Pasta bucofaringiana***	Preparat semisolid uni- sau multidoza constand dintr-o pasta formata din particule solide fin dispersate intr-o baza hidrofila; destinat destinat administrarii bucofaringiene. Pastele bucofaringiene se aplica in cavitatea bucala sau pe o parte specifica a acesteia, pentru a se obtine un efect local. Pasta gingivala este exclusa.
37	Curent	***Oromucosal patch***	***Plasture bucofaringian***	Preparat flexibil unidoza destinat aplicarii in cavitatea bucala pentru a se obtine o eliberare sistemica pe o anumita perioada de timp, dupa care se indeparteaza.
38	Curent	***Oromucosal solution***	***Solutie bucofaringiana***	Preparat lichid uni- sau multidoza constand dintr-o solutie destinata administrarii bucofaringiene.
39	Retras	***Oromucosal spray***	***Spray bucofaringian***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Acesta nu contine o informatie care se cere pentru un termen standard complet.
40	Curent	***Oromucosal spray, emulsion***	***Spray bucofaringian, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoză, sub formă de emulsie, destinat administrarii bucofaringiene. Se administrează prin pulverizare în cavitatea bucală sau pe o parte specifica a cavităţii bucale sau in gât. Se prezinta într-un recipient cu o pompă de pulverizare sau într-un recipient presurizat, cu sau fără valvă dozatoare. Sunt excluse spray-urile sublinguale.

41	Curent	***Oromucosal spray, solution***	***Spray bucofaringian, solutie***	Preparat lichid, de obicei multidoză, sub formă de solutie, destinat administrarii bucofaringiene. Se administrează prin pulverizare în cavitatea bucală sau pe o parte specifica a cavităţii bucale sau in gât. Se prezinta într-un recipient cu o pompă de pulverizare sau într-un recipient presurizat, cu sau fără valvă dozatoare. Sunt excluse spray-urile sublinguale.
42	Curent	***Oromucosal spray, suspension***	***Spray bucofaringian, suspensie***	Preparat lichid, de obicei multidoză, sub formă de suspensie, destinat administrarii bucofaringiene. Se administrează prin pulverizare în cavitatea bucală sau pe o parte specifica a cavităţii bucale sau in gât. Se prezinta într-un recipient cu o pompă de pulverizare sau într-un recipient presurizat, cu sau fără valvă dozatoare. Sunt excluse spray-urile sublinguale.
43	Curent	***Oromucosal suspension***	***Suspensie bucofaringiana***	Preparat lichid unidoza sau multidoza constand intr-o suspensie destinata utilizarii bucofaringiene.
44	Curent	***Oromucosal/laryngopharyngeal solution***	***Soluţie bucofaringiană /faringolaringiană***	Soluţie bucofaringiană / faringolaringiană
45	Retras	***Oromucosal/laryngopharyngeal solution/spray***	***Soluţie bucofaringiană /faringolaringiană / spray***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
46	Curent	***Oromucosal/laryngopharyn geal solution/spray, solution***	***Spray bucofaringian / faringolaringian, soluţie***	Acest termen inlocuieste termenul ***"Soluţie bucofaringiană / faringolaringiană / spray"***
47	Curent	***Pastille***	***Pastila moale***	Preparat solid unidoza, care trebuie supt, pentru a se obtine de obicei un efect local in cavitatea bucala si in gat. Aceste pastile sunt preparate moi, flexibile, obtinute prin turnarea amestecurilor care contin polimeri naturali sau sintetici sau gume si indulcitori. Se dizolva sau se dezintegreaza incet cand sunt supte.

48	Curent	***Pillules***	***Granule homeopate***	Preparat solid utilizat in medicatia homeopata. Se obtin din sucroza, lactoza sau alti excipienti adecvati. Pot fi preparate prin impregnarea granulelor inerte cu o dilutie sau dilutii ale suselor homeopate sau prin adaugarea progresiva a acestor excipienti si adaugarea unei sau unor dilutii ale suselor homeopate. Granulele homeopate sunt destinate administrarii orale sau sublinguale.
49	Curent	***Powder for gingival gel***	***Pulbere pentru gel gingival***	Preparat solid constand dintr-una sau mai multe pulberi care trebuie amestecate cu un lichid specific sau un gel pentru a se obtine un gel gingival.
50	Retras	***Powder for mouth wash***	***Pulbere pentru apa de gura***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
51	Curent	***Sublingual film***	***Film sublingual***	Pelicula uni- sau pluristartificata, dintr-un material(e) adecvat(e), destinata administrarii sublinguale în vederea obţinerii unui efect sistemic.
52	Retras	***Sublingual spray***	***Spray sublingual***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Acesta nu contine informatia ceruta pentru a constitui un termen standard complet.
53	Curent	***Sublingual spray, emulsion***	***Spray sublingual, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o emulsie, destinat administrarii sublinguale. Spray-urile sublinguale se prezinta de obicei in recipiente presurizate cu o valva dozatoare.
54	Curent	***Sublingual spray, solution***	***Spray sublingual, solutie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o solutie, destinat administrarii sublinguale. Spray-urile sublinguale se prezinta de obicei in recipiente presurizate cu o valva dozatoare.
55	Curent	***Sublingual spray, suspension***	***Spray sublingual, suspensie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, constand dintr-o suspensie, destinat administrarii sublinguale. Spray-urile sublinguale se prezinta de obicei in recipiente presurizate cu o valva dozatoare.

56	Curent	***Sublingual tablet***	***Comprimat sublingual***	Preparat solid unidoza constand dintr-un comprimat neacoperit, destinat administrarii sublinguale. Comprimatele sublinguale se prepara de obicei prin comprimarea amestecurilor de pulberi sau a granulatelor in comprimate cu o forma adecvata caii de administrare propuse. Se pot folosi alte tehnologii cum ar fi turnarea.

Legenda:

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Retras (in eng. Deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. Rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE ORALA				
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Statut**	***engleza***	***romana***	**Descriere**
1	Curent	***Cachet***	***Caşetă***	Forma farmaceutica unidoza, solida, in forma de disc, preparata din apa pentru administare orala.
2	Curent	***Capsule, hard***	***Capsulă***	Preparat solid, unidoza continut intr-un invelis tare de capacitate variabila. Invelisul este alcatuit din gelatina sau alte substante. Capsula consta din doua sectiuni cilindrice prefabricate; fiecare sectiune are un capat rotunjit si inchis, celalalt capat fiind deschis. Continutul capsulei poate fi un preparat solid sau semisolid, cu care se umple una din sectiuni, inchiderea facandu-se prin glisarea celeilalte sectiuni peste prima. Capsulele sunt destinate administrarii orale.
3	Curent	***Capsule, soft***	***Capsulă moale***	Preparat solid, unidoza continut intr-un invelis moale de capacitate si forma variabile. Invelisul este alcatuit din gelatina sau alte substante si poate contine una sau mai multe substante active solide. Invelisul este mai gros decat al capsulelor tari si consta, de obicei, dintr-o singura parte, umpluta si sigilata intr-o singura operatie. Continutul capsulei poate fi un preparat semisolid sau lichid. Capsulele moi sunt destinate administrarii orale.
4	Curent	***Chewable capsule, soft***	***Capsula moale masticabila***	Preparat solid, unidoza continut intr-un invelis moale. Capsula moale trebuie mestecata pentru a elibera continutul sau in gura. Continutul capsulei poate fi un preparat semisolid sau lichid destinat actiunii locale sau eliberarii sistemice dupa absorbtia prin mucoasa bucala, sau prin inghitire, in tractul gastrointestinal.
5	Curent	***Chewable tablet***	***Comprimat masticabil***	Preparat solid unidoza, constand dintr-un comprimat care trebuie mestecat inainte de a fi inghitit. Comprimatele masticabile sunt destinate administrarii orale.

6	Curent	***Chewable/dispersible tablet***	***Comprimat masticabil / dispersabil***	Comprimat masticabil / dispersabil
7	Curent	***Coated granules***	***Granule drajefiate***	Preparat solid destinat administrarii orale, care consta din granule filmate cu unul sau mai multe straturi de amestecuri de diferite substante care se aplica de obicei, sub forma de solutie sau suspensie din care se evapora vehiculul. Cand filmul se dizolva sau se dezintegreaza, substanta activa este eliberata in lichidul gastrointestinal cu o viteza care depinde in mod esential de proprietatile sale intrinsece (eliberare conventionala).
8	Curent	***Coated tablet***	***Drajeu***	Preparat solid unidoza constand dintr-un comprimat acoperit cu unul sau mai multe straturi de amestecuri de diferite substante cum ar fi zaharuri si ceruri la care se pot adauga coloranti, aromatizanti sau substante active. Grosimea filmului unui drajeu este mai mare decat grosimea filmului unui comprimat filmat. Drajeurile au o suprafata neteda . Sunt destinate administrarii orale. Cand filmul sau dizolva sau se dezintegreaza, substanta(ele) activa (e) este (sunt) eliberata(e) in lichidul gastrointestinal cu o viteza care depinde in mod esential de proprietatile intrinsece ale acesteia (acestora) (eliberare conventionala).
9	Curent	***Concentrate for oral solution***	***Concentrat pentru solutie orala***	Preparat lichid, care trebuie diluat in lichidul prescris pentru a obtine solutia orala.
10	Curent	***Concentrate for oral suspension***	***Concentrat pentru suspensie orala***	Preparat lichid, care trebuie diluat in lichidul prescris pentru a obtine suspensie orala.
11	Curent	***Concentrate for oral/rectal solution***	***Concentrat pentru solutie orala / rectala***	Concentrat pentru solutie orala / rectala
12	Respins	***Cutaneous / oromucosal / oral solution***	***Solutie cutanata/bucofaringiana/orala***	
13	Curent	***Dispersible tablet***	***Comprimat pentru dispersie orala***	Preparat care trebuie dispersat intr-un lichid inainte de a fi inghitit.

14	Curent	***Dispersible tablets for dose dispenser***	***Comprimate dispersabile pentru dozatoare***	Preparat solid format din comprimate mici dispersabile, concepute pentru a fi utilizate in dozatoare, fiecare comprimat reprezentand o fractiune a dozei. Mai multe comprimate sunt numarate automat si administrate ca doza unica.
15	Curent	***Effervescent granules***	***Granule efervescente***	Preparat unidoza sau multidoza constand din granule neacoperite care contin in general substante acide si carbonati sau bicarbonati care in prezenta apei reactioneaza rapid eliberand dioxid de carbon. Trebuie dizolvate sau dispersate in apa inainte de administrarea orala.
16	Curent	***Effervescent granules for oral suspension***	***Granule efervescente pentru suspensie orala***	Preparat solid constand din granule efervescente destinate dispersarii sau dizolvarii intr-un lichid specific, care se gaseste in acelasi ambalaj, pentru a obtine o suspensie orala. Cand granulele sunt destinate dispersarii in apa se va utiliza termenul "Granule efervescente".
17	Curent	***Effervescent powder***	***Pulbere efervescenta***	Preparat unidoza sau multidoza care contine, in general, substante acide si carbonati sau bicarbonati care in prezenta apei reactioneaza rapid eliberand dioxid de carbon. Pulberile efervescente trebuie dizolvate sau dispersate in apa inainte de administrarea orala.
18	Curent	***Effervescent tablet***	***Comprimat efervescent***	Preparat solid unidoza care consta dintr-un comprimat care contine, in general, substante acide si carbonati sau bicarbonati care in prezenta apei reactioneaza rapid eliberand dioxid de carbon. Comprimatele efervescente trebuie dizolvate sau dispersate in apa inainte de administrarea orala.
19	Respins	***Film coated gastro-resistant tablet***	***Comprimat filmat gastrorezistent***	Termen respins. Caracteristica importanta consta in faptul ca este un comprimat gastrorezistent.
20	Curent	***Film-coated tablet***	***Comprimat filmat***	Preparat solid unidoza constand dintr-un comprimat acoperit cu un film polimeric subtire care se dizolva in cateva minute in lichidul gastrointestinal. Este destinat administrarii orale pentru a elibera substanta (ele) activa(e) cu o viteza comparabila cu cea a comprimatelor (nefilmate).

21	Curent	***Gastro-resistant capsule, hard***	***Capsula gastrorezistenta***	Preparat solid, unidoza cu eliberare intarziata continut intr-un invelis tare. Preparatul trebuie sa reziste la actiunea lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Se obtin, de obicei, prin umplerea capsulelor tari, cu granule gastrorezistente sau particule solide care au devenit gastrorezistente prin acoperire, sau in anumite cazuri utilizand capsule tari prevazute cu invelis gastrorezistent.
22	Curent	***Gastro-resistant capsule, soft***	***Capsula moale gastrorezistenta***	Preparat solid, unidoza cu eliberare intarziata continut intr-un invelis moale. Preparatul trebuie sa reziste la actiunea lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Capsulele gastrorezistente moi sunt, de obicei, umplute si sigilate intr-o singura operatie. Ele pot contine un preparat lichid sau semisolid intr-un invelis gastrorezistent. Capsulele gastrorezistente moi sunt destinate administrarii orale.
23	Retras	***Gastro-resistant coated tablet***	***Drajeu gastrorezistent***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Caracteristica importanta a comprimatului consta in aceea ca este gastrorezistent.
24	Curent	***Gastro-resistant granules***	***Granule gastrorezistente***	Preparat solid, cu eliberare intarziata, care consta in granule care trebuie sa rezistela actiunea lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Aceste proprietati sunt obtinute prin acoperirea granulelor cu un material gastrorezistent sau prin incorporarea particulelor solide in materialul gastrorezistent. Sunt de obicei, preparate unidoza destinate administrarii orale.
25	Curent	***Gastro-resistant granules for oral suspension***	***Granule gastrorezistente pentru suspensie orală***	Granule gastrorezistente pentru suspensie orală
26	Retras	***Gastro-resistant prolonged-release tablet***	***Comprimat gastrorezistent cu eliberare prelungita***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Caracteristica importanta a comprimatului consta in eliberarea prelungita.

27	Curent	***Gastro-resistant tablet***	***Comprimat gastrorezistent***	Comprimat unidoza cu eliberare intarziata, care trebuie sa reziste actiunii lichidului gastric si sa elibereze substanta(ele) activa(e) in lichidul intestinal. Aceste proprietati se obtin prin acoperirea comprimatului cu un material gastrorezistent sau prin incorporarea particulelor solide in materialul gastrorezistent, inainte de comprimare. Comprimatele gastrorezistente sunt destinate administrarii orale.
28	Curent	***Granules***	***Granule***	Preparat solid, unidoza sau multidoza , format din agregate solide si uscate ale particulelor pulverulente, suficient de rezistente la manipulare. Sunt destinate administrarii orale in vederea eliberarii substantei(elor) active in lichidul gastrointestinal cu o viteza care depinde in mod esential de proprietatile intrinsece ale substantei(lor) active (eliberare conventionala). Ele pot fi inghitite ca atare si / sau mestecate inainte de inghitire, si unele, de asemenea, pot fi dizolvate sau dispersate intr-un alt lichid potrivit inainte de administrarea orala. Sunt excluse "granule pentru solutie orala" si "granule pentru suspensie orala".
29	Retras	***Granules for oral and rectal suspension***	***Granule pentru suspensie orala si rectala***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
30	Retras	***Granules for oral drops, solution***	***Granule pentru picaturi orale, solutie***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.
31	Curent	***Granules for oral solution***	***Granule pentru solutie orala***	Preparat solid format din particule agregate care pot include excipienti pentru a facilita umectarea si dizolvarea intr-un lichid specificat. Solutia orala este, de obicei, preparata chiar inainte de a fi administrata pacientului.
32	Curent	***Granules for oral suspension***	***Granule pentru suspensie orala***	Preparat solid format din particule agregate care pot include excipienti pentru a facilita umectarea si dispersia in lichidul specificat. Suspensia orala este, de obicei, preparata inainte de a fi administrata pacientului.
33	Curent	***Granules for oral/rectal suspension***	***Granule pentru suspensie orala / rectala***	Termenul inlocuieste " Granule pentru suspensie orala si rectala"

34	Curent	***Granules for syrup***	***Granule pentru sirop***	Preparat solid format din particule agregate, care pot include excipienti, pentru a facilita dizolvarea in apa si pentru a obtine caracteristicile unui sirop.
35	Respins	***Hard capsule with gastro-resistant pellets***	***Capsula cu pelete gastrorezistente***	Termen respins. Aceste formulari sunt acoperite de termenul " Capsule gastorezistente".
36	Curent	***Herbal tea***	***Produse vegetale pentru ceai***	Preparat care consta exclusiv din unul sau mai multe produse vegetale destinate obtinerii unui preparat apos oral prin decoctie, infuzie sau macerare. Ceaiurile din plante medicinale se prezinta de obicei in vrac sau in pliculete si se prepara imediat inainte de administrare.
37	Curent	***Instant herbal tea***	***Produs vegetal instant pentru ceai***	Preparat solid care consta dintr-un extract vegetal liofilizat care se dizolva in apa inainte de administrarea orala. Ceaiurile medicinale instant se prezinta in vrac (multidoza) sau in pliculete (unidoza).
38	Curent	***Medicated chewing-gum***	***Guma masticabila medicamentoasa***	Preparat solid unidoza constand dintr-o baza compusa in principal din gume, destinata a fi mestecata si nu inghitita. Substanta activa este eliberata in saliva prin mestecare. Sunt destinate tratamentului local la afectiunilor bucale sau eliberarii sistemice dupa absorbtie prin mucoasa orala sau prin tractul gastrointestinal.
39	Curent	***Modified-release capsule, hard***	***Capsula cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis tare, cu viteza, loc si timp de eliberare diferita de cea a capsulei cu eliberare conventionala. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de capsula gastrorezistenta sau capsula cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.
40	Curent	***Modified-release capsule, soft***	***Capsula moale cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis moale, cu viteza, loc si timp de eliberare diferita de cea a capsulei cu eliberare conventionala. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de capsula gastrorezistenta sau capsula cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.

41	Retras	***Modified-release film-coated tablet***	***Comprimat filmat cu eliberare modificata***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. Caracteristic pentru aceasta forma farmaceutica este formularea care permite eliberarea modificata.
42	Curent	***Modified-release granules***	***Granule cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, format din granule cu viteza, loc si timp de eliberare diferite de cele ale granulelor conventionala. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de granule gastrorezistente sau granule cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.
43	Curent	***Modified-release granules for oral suspension***	***Granule cu eliberare modificată pentru suspensie orală***	Granule cu eliberare modificată pentru suspensie orală
44	Curent	***Modified-release tablet***	***Comprimat cu eliberare modificata***	Preparat solid, unidoza, sub forma de comprimat cu viteza, loc si timp de eliberare diferite de cele ale comprimatelor conventionale. Aceasta modificare se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale. Termenul include formularile cu eliberare prelungita, cu eliberare intarziata si eliberare pulsatila si se foloseste numai cand termenul de specific de comprimat gastrorezistent sau comprimat cu eliberare prelungita nu se poate utiliza.
45	Curent	***Oral drops, emulsion***	***Picaturi orale, emulsie***	Preparat lichid, de obicei multidoza, destinat administrarii orale in volume mici prin intermediul unei masuri dozatoare cum ar fi picurator, pipeta sau siringa, capabile de dozarea exacta a emulsiei. Doza masurata poate fi diluata cu apa sau cu alt lichid potrivit, inainte de inghitire.
46	Curent	***Oral drops, granules for solution***	***Picături orale, granule pentru soluţie***	Acest termen inlocuieste "Granule pentru picaturi orale, solutie".
47	Curent	***Oral drops, liquid***	***Picaturi orale, lichid***	
48	Curent	***Oral drops, powder for suspension***	***Picaturi orale, pulbere pentru suspensie***	Picaturi orale, pulbere pentru suspensie

49	Curent	***Oral drops, solution***	***Picaturi orale, solutie***	Preparat lichid de obicei multidoza, destinat administrarii orale. Substanta activa este dizolvata intr-un vehicul potrivit destinat administrarii orale in volume mici prin intermediul unei masuri dozatoare cum ar fi picurator, pipeta sau siringa, capabile de dozarea exacta a solutiei. Doza masurata poate fi diluata cu apa sau cu alt lichid potrivit, inainte de inghitire.
50	Curent	***Oral drops, suspension***	***Picaturi orale, suspensie***	Preparat lichid de obicei multidoza; substanta activa este dispersata intr-un vehicul potrivit destinat administrarii orale in volume mici prin intermediul unei masuri dozatoare cum ar fi picurator, pipeta sau siringa, capabile de dozarea exacta a suspensiei. Doza masurata poate fi diluata cu apa sau cu alt lichid potrivit, inainte de inghitire.
51	Curent	***Oral emulsion***	***Emulsie orala***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale. Fiecare doza dintr-un container multidoza este administrata prin intermediul unui dispozitiv potrivit masurarii volumului prescris, in general de 5ml sau multiplii acestuia.
52	Curent	***Oral gel***	***Gel oral***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza destinst uzului oral . Consta dintr-un gel, de obicei hidrofil, care se inghite dupa administrare in cavitatea orala.
53	Curent	***Oral gum***	***Guma orala***	Preparat solid unidoza de consistenta unei gume, destinat a fi supt sau mestecat inainte de a fi inghitit. Este exclusa "guma medicamentoasa masticabila".
54	Curent	***Oral liquid***	***Lichid oral***	Preaparat lichid, unidoza sau multidoza, destinat administrarii orale, compus dintr-o substanta activa lichida . Fiecare doza este administrata prin intermediul unui dispozitiv adecvat , cum ar fi o lingurita dozatoare.
55	Curent	***Oral lyophilisate***	***Liofilizat oral***	Preparat solid unidoza obtinut prin liofilizarea unui lichid sau preparat semisolid (tehnica de uscare la temperatura scazuta si sub vid). Preparatul cu eliberare rapida este destinat a fi administrat in gura unde unde va fi cedat salivei ori inghitit, sau alternativ se va dizolva in apa inainte de administrarea orala.

56	Curent	***Oral paste***	***Pasta orala***	Preparat semisolid unidoza sau multidoza destinst uzului oral. Consta dintr-o pasta care se inghite dupa administrare in cavitatea orala.
57	Curent	***Oral powder***	***Pulbere orala***	Preparat unidoza sau multidoza ce consta intr-una sau mai multe particule solide diferite prin gradul de finete (marimea particulelor). De obicei se administreaza in apa, sau cu apa, sau un alt lichid potrivit, sau pot fi inghitite direct.
58	Curent	***Oral solution***	***Solutie orala***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale. Fiecare doza dintr-un container multidoza este administrata prin intermediul unui dispozitiv potrivit masurarii volumului prescris, in general de 5ml sau multiplii acestuia.
59	Curent	***Oral solution/concentrate for nebuliser solution***	***Soluţie orală/concentrat pentru soluţie de inhalat prin nebulizator***	Soluţie orală/concentrat pentru soluţie de inhalat prin nebulizator
60	Curent	***Oral suspension***	***Suspensie orala***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale si consta dintr-o substanta activa dispersata intr-un vehicul potrivit. Fiecare doza dintr-un container multidoza este administrata prin intermediul unui dispozitiv potrivit masurarii volumului prescris, in general de 5ml sau multiplii acestuia.
61	Curent	***Oral/rectal solution***	***Solutie orala / rectala***	Termenul se utilizeaza cand nu este mentionata o singura cale de administrare specifica.
62	Curent	***Oral/rectal suspension***	***Suspensie orala / rectala***	Termenul se utilizeaza cand nu este mentionata o singura cale de administrare specifica.
63	Curent	***Orodispersible film***	***Film orodispersabil***	Preparat uni- sau multistrat din material potrivit pentru a fi dispus in gura unde disperseaza rapid inainte de a fi inghitit.
64	Curent	***Orodispersible tablet***	***Comprimat orodispersabil***	Preparat solid, unidoza ce consta dintr-un comprimat destinat aplicarii in gura pentru a dispersa rapid in saliva inainte de a fi inghitit.
65	Respins	***Pill***		

66	Curent	***Pillules***	***Granule homeopate***	Preparate solide destinate uzului homeopat. Sunt obtinute din sucroza, lactoza sau alti excipienti potriviti. Pot fi preparate prin impregnarea granulelor existente cu o dilutie sau dilutii ale suselor homeopate sau prin adaugarea progresiva (succesiva) a excipientilor si a dilutiei sau dilutiilor suselor homeopate. Granulele sunt destinate administrarii pe cale orala sau sublinguala.
67	Curent	***Powder for oral solution***	***Pulbere pentru solutie orala***	Preparat solid constand din substante active solide care poate include si excipienti care faciliteaza dizolvarea intr-un lichid adecvat. Pot fi considerate si liofilizatele . Solutia orala de obicei se prepara chiar inainte de administrare.
68	Curent	***Powder for oral suspension***	***Pulbere pentru suspensie orala***	Preparat solid constand din substante active solide care poate include si excipienti care faciliteaza dispersia intr-un lichid adecvat. Pot fi considerate si liofilizatele . Suspensia orala de obicei se prepara chiar inainte de administrare.
69	Curent	***Powder for oral/rectal suspension***	***Pulbere pentru suspensie orala / rectala***	Pulbere pentru suspensie orala / rectala
70	Curent	***Powder for syrup***	***Pulbere pentru sirop***	Preparat solid ce consta din una sau mai multe substante active si excipienti care faciliteaza dizolvarea in apa pentru a obtine caracteristicile unui sirop.
71	Curent	***Prolonged-release capsule, hard***	***Capsula cu eliberare prelungita***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis tare, cu eliberare modificata, destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de capsulele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
72	Curent	***Prolonged-release capsule, soft***	***Capsula moale cu eliberare prelungita***	Preparat solid, unidoza, continut intr-un invelis moale, cu eliberare modificata, destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de capsulele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.

73	Respins	***Prolonged-release film-coated tablet***	***Comprimat filmat cu eliberare prelungita***	Termen respins. Caracteristica principala a acestei forme farmaceutice consta in eliberarea prelungita a substantei active.
74	Curent	***Prolonged-release granules***	***Granule cu eliberare prelungita***	Preparat solid, de obicei unidoza, cu eliberare modificata, sub forma de granule destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de granulele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
75	Curent	***Prolonged-release granules for oral suspension***	***Granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală***	Granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală
76	Curent	***Prolonged-release tablet***	***Comprimat cu eliberare prelungita***	Preparat solid, unidoza, cu eliberare modificata, sub forma de comprimat, destinat administrarii orale. Preparatul prezinta o cedare treptata a substantei active fata de comprimatele cu cedare conventionala, ceea ce se realizeaza prin formulare si proces de fabricatie speciale.
77	Curent	***Soluble tablet***	***Comprimat solubil***	Preparat destinat dizolvarii intr-un lichid inainte de a fi inghitit.
78	Retras	***Solution for infusion and oral solution***	***Soluţie perfuzabilă şi soluţie orală***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare, deoarece nu este adecvat criteriilor de siguranta ca urmare a cerintelor microbiologice diverse ale celor doua cai de administrare.
79	Curent	***Suspension for oral suspension***	***Suspensie pentru suspensie orala***	Preparat lichid ce consta intr-o suspensie utilizata la prepararea unei suspensii orale.
80	Curent	***Syrup***	***Sirop***	Preparat lichid unidoza sau multidoza destinat administrarii orale. Este un preparat apos caracterizat prin gust dulce si consistenta vascoasa si de obicei contine agenti aromatizanti. Fiecare doza dintr-un ambalaj multidoza este administrat cu o masura dozatoare adecvata volumului prescris, in general 5ml sau multiplii ai acestuia.

81	Curent	***Tablet***	***Comprimat***	Preparat solid, nefilmat, unidoza, obtinut prin comprimarea uniforma a particulelor solide sau prin alte metode cum ar fi extrudare sau turnare. Comprimatele pot fi in strat unic rezultat prin comprimarea simpla a particulelor, sau cu straturi multiple, concentrice sau paralele obtinute prin comprimarea succesiva a particulelor de diferite compozitii. Comprimatele sunt destinate administrarii orale pentru a elibera substanta activa in lichidul gastrointestinal cu o viteza ce depinde esential de proprietatile intrinsece ale acesteia (substantei active).
82	Retras	***Tablet for oral suspension***	***Comprimat pentru suspensie orala***	Termenul nu este aprobat pentru utilizare.

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Retras (in eng. Deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. Rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE ORALA				
		Termen standard complet		Mentiuni
Nr. Crt.	**Statut**	***Engleza***	***romana***	**Descriere**
13	Curent	***Dispersible tablet***	***Inițial: Comprimat pentru dispersie orală***	Preparat care trebuie dispersat într-un lichid înainte de a fi inghițit.
			Revizuit: Comprimat dispersabil	Preparat care trebuie dispersat într-un lichid înainte de a fi inghițit.

HOTĂRÂREA

Nr. 4/24.10.2017

referitoare la aprobarea și revizuirea versiunii în limba română a unor Termeni Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru dispozitive de administrare, sisteme de închidere si ambalaje

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1 - Se aprobă și se revizuiește versiunea în limba română a Termenilor Standard aprobaţi de Comisia Farmacopeii Europene (si care se regasesc in *baza de date a Directoratului European pentru Calitatea Medicamentului – EDQM, complet revizuită*) pentru dispozitive de administrare, sisteme de închidere și ambalaje, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

	DISPOZITIVE DE ADMINISTRARE						
Nr. CRT	**Status**	***Termen standard***		**Definitie EDQM**	**Definitie actuala**	**Status definitie**	**Definitie initiala**
		limba engleza	***limba romana***				
1	Curent	***Administration system***	***Sistem de administrare***	System including syringes, cartridges ..., that requires manipulation prior to administration of the medicinal product	Sistem care include seringi, cartuse,.., care necesita manipulare inainte de administrarea medicamentului	Definitie modificata	sistem care conţine seringi, cartuşe etc. şi care presupune o prealabilă manipulare înainte de administrarea medicamentului
2	Curent	***Applicator***	***Aplicator***	Administration device used to apply a drug to or into a certain site of the body.	Dispozitiv de administrare utilizat pentru aplicarea unui medicament pe sau intr-o anumita parte a corpului		dispozitiv de administrare utilizat pentru aplicarea unui medicament pe sau într-o anumită parte a corpului
3	Curent	***Brush***	***Initial: Pensula aplicatoare Revizuit: Pensula***	Administration device fitted with a fine brush used for the application of liquid pharmaceutical forms	Dispozitiv de administrare prevazut cu o pensula fina utilizat pentru aplicarea formelor farmaceutice lichide	Definitie modificata	dispozitiv de aplicare prevăzut cu o pensulă fină, utilizat pentru aplicarea formelor farmaceutice lichide
4	Curent	***Cannula***	***Canula***	Administration device, tubular with a conical tip used for the application of liquid or semi-solid pharmaceutical forms.	Dispozitiv de administrare tubular cu varf conic utilizat la aplicarea formelor farmaceutice lichide sau semisolide.	Definitie modificata	dispozitiv de administrare tubular cu vârf conic, utilizat pentru aplicarea formelor farmaceutice semisolide.
5	Curent	***Cup***	***Masura dozatoare***	Administration device used for the administration of a quantity, whether or not accurately measured, of a liquid or multidose solid pharmaceutical form.	Dispozitiv de administrare utilizat pentru administrarea unei cantitati mai mult sau mai putin exact masurate, dintr-o forma farmaceutica lichida sau solida	Definitie modificata	dispozitiv de administrare a formelor farmaceutice lichide sau solide multidoză, prin măsurarea unei cantităţi mai mult sau mai puţin exacte.

					multidoza.		
6	Curent	***Dabbing applicator***	***Aplicator pentru tamponare***	Closure with dabbing device.	Sistem de inchidere cu dispozitiv pentru tamponare		sistem de închidere cu dispozitiv pentru tamponare.
7	curent - NOU	***Dose dispenser***	***Dozator***	Device for the dispensing of a specified quantity of a medicinal product, for example an automatic electronic counter. Comment Pre-filled pens, pre-filled syringes, inhalers, metering pumps, etc. are excluded	Dispozitiv pentru eliberarea unei cantitati specifice dintr-un medicament, ca de exemplu, un sistem electronic automat de numarare. Comentariu: stilou injector (pen) preumplut , seringa preumpluta, inhalator, pompa dozatoare sunt excluse.		
8	Curent	***Dredging applicator***	***Aplicator pentru pudrare***	Closure with dredging device	Sistem de inchidere cu dispozitiv pentru pudrare		sistem de închidere cu dispozitiv pentru pudrare
9	Curent	***Dropper applicator***	***Aplicator pentru picurare***	Screw cap with dropper.	Capac filetat cu picurator		capac filetat cu picurător.
10	**Retras**	***High pressure transdermal delivery device***	***dispozitiv transdermic de eliberare cu presiune mare***		utilizare nerecomandata inlocuit cu "**injector fara ac "**		
11	Curent	***Inhaler***	***Inhalator***	Device for administration of a medicinal product for inhalation. Nebuliser is excluded	Dispozitiv de administrare a unui medicament prin inhalare. Exclus nebulizatorul	Def modificata	dispozitiv pentru administrarea unui medicament de inhalat. Este exclus nebulizatorul.
12	Curent	***Injection needle***	***Ac pentru injectie***	Hollow needle with a locking device intended for the administration of liquid pharmaceutical forms.	ac gol în interior, cu dispozitiv de blocare , pentru administrarea formelor farmaceutice lichide	Def modificata	ac gol în interior, cu dispozitiv de fixare, pentru administrarea formelor farmaceutice lichide.

13	Curent	***Injection syringe***	***Seringă***	Administration device, cylindrical, with a cannula-like nozzle, with or without a fixed needle, and a movable piston with piston rod used for the administration, usually parenteral, of an accurately measured quantity of a liquid pharmaceutical form.	Dispozitiv de administrare cilindric, cu un vârf gen canulă, cu sau fără ac fix şi cu un piston mobil cu tijă, utilizat pentru administrarea parenterală cu acuratete, a unei cantităţi măsurate, dintr-o formă farmaceutică lichidă		dispozitiv de administrare cilindric, cu un vârf gen canulă, cu sau fără ac fix şi cu un piston mobil cu tijă, utilizat pentru administrarea parenterală a unei cantităţi măsurată cu acurateţe, dintr-o formă farmaceutică lichidă
14	Curent	***Measuring device***	***Dispozitiv de masurat***	Device for the administration of a measured quantity of a product. Only to be used when other terms are not applicable.	Dispozitiv pentru administrarea unor cantităţi măsurate de medicament; se utilizează numai când nu se pot aplica alţi termeni		dispozitiv pentru administrarea unor cantităţi măsurate de medicament; se utilizează numai când nu sunt aplicabili alţi termeni
15	Curent	***Measuring spoon***	***Lingurita dozatoare***	Spoon for the administration of liquid and multidose solid pharmaceutical forms	Linguriţă pentru administrarea formelor farmaceutice lichide şi solide multidoză.		linguriţă pentru administrarea formelor farmaceutice lichide şi solide multidoză.
16	Curent	***Mouthpiece***	***Aplicator bucal***	Aid used for the administration or inhalation of a medicinal product by mouth	Dispozitiv ajutător pentru administrarea sau inhalarea unui medicament prin gură		dispozitiv ajutător pentru administrarea sau inhalarea unui medicament pe gură
17	curent	***Multipuncturer***	***Initial: Dispozitiv multipunctional Revizuit: Dispozitiv pentru puncţii multiple***	Device for puncturing the skin, normally used for immunological products, especially diagnostics	Dispozitiv pentru strapungerea pielii utilizat in mod normal pentru produse imunologice, in special pentru diagnostic.	Def modificata	dispozitiv pentru punctionarea pielii, de obicei utilizat pentru medicamentele imunologice, in special pentru diagnosticare

18	Curent	***Nasal applicator***	***Aplicator nazal***	Aid used for the administration of a drug by nose	Dispozitiv ajutător pentru administrarea unui medicament prin nas		
19	Curent	***Nebuliser***	***Nebulizator***	Device for converting liquids into aerosols. Pressurised containers are excluded.	Dispozitiv pentru transformarea lichidelor in aerosoli. Sunt excluse recipientele sub presiune.	Def modificata	aparat pentru transformarea lichidelor în aerosoli; sunt excluse flacoanele presurizate
20	curent - NOU	***Needle-free injector***	***Injector fara ac***	Device for injecting a medicinal product, usually a liquid, by means of high pressure without a needle, through the skin barrier. This term replaces 'High-pressure transdermal delivery device'	Dispozitiv de injectare a unui medicament , de obicei lichid, cu ajutorul unei presiuni mari, fara ac, prin bariera de la nivelul pielii. Acest termen inlocuieste termenul **"dispozitiv transdermic de eliberare cu presiune mare"**		
21	Curent	***Nozzle***	***Varf aplicator***	Aid for the directed/targetted administration of a liquid or a semi-solid preparation to a specific site	Dispozitiv ajutator pentru administrarea directa / tintita a unui lichid sau preparat semisolid intr-un anumit loc.	Def modificata	ajută la administrarea directă/ ţintită a unui preparat lichid sau semisolid, într-o parte specifică a corpului.

22	curent - NOU	***Oral applicator***	***Aplicator oral***	Administration device for administering a liquid or semi-solid pharmaceutical form to the oral cavity. This term may be used to describe an oral syringe in cases where there is a risk of administration error, e.g. where a similar product is often administered by injection, such as with vaccines. It may contain one or more components necessary for the preparation of the final product (e.g. the solvent), but it does not contain the final preparation or all of its components; in such cases, use 'Pre-filled oral applicator' instead.	Dispozitiv pentru administrarea unei forme farmaceutice lichide sau semisolide in cavitatea orala. Termenul poate fi utilizat pentru descrierea unei seringi orale atunci cand exista riscul unei erori de administrare, de exemplu cand un produs similar este administrat adesea prin injectie, ca de exemplu vaccinurile. Poate contine una sau mai multe componente necesare pentru prepararea produsului final (de ex. solventul), dar nu contine preparatul final sau toate conponentele sale. In astfel de cazuri se utilizeaza termenul "*aplicator oral preumplut*"		

23	curent - NOU	***Oral syringe***	***Seringă orală***	Administration device for administering a liquid or semi-solid pharmaceutical form to the oral cavity. It may contain one or more components necessary for the preparation of the final product (e.g. the solvent), but it does not contain the final preparation itself or all of its components; in such cases, use 'Pre-filled oral syringe' instead. Comment For certain products that are usually associated with administration by injection, such as vaccines, the term 'Oral applicator' may be used instead in order to reduce any risk of administration by injection	Dispozitiv pentru administrarea unei forme farmaceutice lichide sau semisolide in cavitatea orala. Poate contine una sau mai multe componente necesare pentru prepararea produsului final (de ex. solventul), dar nu contine preparatul final sau toate componentele sale. In astfel de cazuri se utilizeaza termenul "seringă orală preumplută" . *Comentariu*: pentru anumite produse care se asociaza de obicei cu administrarea prin injectie, cum ar fi vaccinurile, poate fi utilizat termenul "aplicator oral" pentru a reduce orice risc de administrare prin injectie.		
24	Curent	***Pipette***	***Pipetă***	Administration device, tubular, used for the administration in drops or in accurately measured quantity of liquid pharmaceutical forms	Dispozitiv de administrare tubular, utilizat pentru administrarea în picături sau a unei cantitati precis masurate din formele farmaceutice lichide	Definitie modificata	dispozitiv de administrare tubular, utilizat pentru administrarea în picături sau pentru măsurarea cu acurateţe a formelor farmaceutice lichide

25	Curent	***Prick test applicator***	***Initial: Aplicator pentru teste cu alergene prin intepare Revizuit: Aplicator pentru teste prin intepare***	Device for prick testing of allergen products	Dispozitiv pentru testarea prin înţepare a produselor alergene		dispozitiv pentru testarea prin înţepare a produselor alergene.
26	Curent	***Spatula***	***Spatulă***	Administration device with a flattened side used for the application of semi-solid pharmaceutical forms	Dispozitiv de administrare, cu o parte netedă, utilizat pentru aplicarea formelor farmaceutice semisolide		dispozitiv de administrare, cu o parte netedă, utilizat pentru aplicarea formelor farmaceutice semisolide.
	Curent (in eng. curent) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);						
	versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.						
	Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,						
	versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 24.10.2017.						
	Retras (in eng. deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;						
	nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.						
	Respins (in eng. rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;						
	este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.						
	In evaluare (in eng. pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.						

SISTEME DE INCHIDERE							
		Termeni standard		**Definitie EDQM**	**Status definitie**	**Definitie initiala**	**Definitie noua**
		Limba engleza	***Limba romana***				
1	curent	***Brush applicator***	***Initial: Aplicator tip pensula Revizuit : sistem de inchidere cu pencula***	Closure with brush device	definitie modificata	sistem de inchidere cu dispozitiv cu pensula	sistem de inchidere cu un dispozitiv tip pensula
2	curent	***Cap***	***Capac fara filet***	Hollow object without screw thread, mostly cylindrical, meant to close a container.	definitie modificata	obiect de închidere cilindric, de formă concavă, gol pe dinăuntru, fără filet.	Obiect gol pe dinăuntru, fără filet, mai ales cilindric, destinat închiderii unui recipient
3	curent	***Child-resistant closure***	***Sistem de inchidere securizat pentru copii***	A closure which is difficult for young children to open but which is not difficult for adults to open properly.	definitie modificata	sistem de închidere greu de deschis de către copiii mici, dar uşor de deschis de adulţi	sistem de închidere greu de deschis de către copiii mici, dar pe care adulţii îl pot deschide în mod corespunzător, fără dificultate
4	curent	***Metering pump***	***Pompa dozatoare***	Closure whereby a measured quantity of the contents is released by mechanical actuation of the pump.	definitie modificata	sistem de închidere cu dispozitiv de dozare	sistem de inchidere prin care o cantitate masurata din continut este eliberata prin actionarea mecanica a pompei
5	curent	***Metering valve***	***Valva dozatoare***	Closure whereby a measured quantity of the contents is released by actuation of the valve	definitie modificata	sistem de închidere prin care o doză măsurată din conţinut este eliberată prin	sistem de inchidere prin care o cantitate masurata din continut este eliberata prin actionarea mecanica a

						acţionarea valvei	valvei
6	curent	***Needle applicator***	***Initial: aplicator cu ac Revizuit: Sistem de inchidere cu ac***	Closure with a needle			Sistem de inchidere prevazut cu ac
7	curent	***Pipette applicator***	***Initial: aplicator tip pipeta Revizuit: sistem de inchidere cu pipeta***	Closure with pipette			Sistem de inchidere prevazut cu pipeta
8	curent	***Screw cap***	***Capac cu filet***	Hollow cylindrical object with screw thread, meant to close a container		obiect de închidere cilindric, de formă concavă, gol pe dinăuntru, cu filet	Obiect gol pe dinăuntru, cu filet, mai ales cilindric, destinat închiderii unui recipient
9	curent	***Spray pump***	***Pompa de pulverizare***	Closure whereby the contents are released as a spray by mechanical actuation of the pump.	definitie modificata	sistem de inchidere prin care continutul este eliberat prin actionarea mecanica a pompei	Sistem de inchidere prin care continutul este eliberat sub forma de aerosol prin actionarea mecanica a pompei
10	curent	***Spray valve***	***Valva de pulverizare***	Closure whereby the contents are released as a spray by mechanically actuation of the valve		sistem de închidere prin care conţinutul este eliberat sub formă de aerosol prin acţionarea mecanică a valvei	Sistem de închidere prin care conţinutul este eliberat sub formă de aerosol prin acţionarea mecanică a valvei
11	curent	***Stopper***	***Dop***	More or less solid cylindrical or conical object meant to close a container by insertion	definitie modificata	obiect de închidere de regulă solid, de formă conică sau cilindrică, utilizat pentru închiderea recipientelor prin inserţie.	Obiect mai mult sau mai putin solid, de formă conică sau cilindrică, utilizat pentru închiderea recipientelor prin inserţie.

12	Curent NOU	***Valve***	***Valvă***	Closure that regulates the release of the contents from a container (e.g. a gas cylinder) by adjusting the opening of the exit duct, usually allowing a continuous flow of the contents out of the container; a device that controls the movement of the valve may be incorporated. 'Metering valve' and 'Spray valve' are excluded.			Sistem de inchidere care regleaza eliberarea continutului unui recipient (de exemplu un cilindru cu gaz) prin ajustarea deschiderii unui tub de iesire, permițând de obicei un flux continuu al conținutului; se poate încorpora un dispozitiv care controlează mișcarea valvei. Sunt excluse "valva dozatoare" și "valva de pulverizare"
	Curent (in eng. curent) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);						
	versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.						
	Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,						
	versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 24.10.2017.						
	Retras (in eng. deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;						
	nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.						
	Respins (in eng. rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;						
	este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.						
	In evaluare (in eng. pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.						

AMBALAJE

Nr. CRT	Status	*Termen standard*		Definitie EDQM	Status definiție	Definitie initiala	Definiția actuală
		limba engleza	***limba romana***				
1	Curent	***Ampoule***	***Fiolă***	Container sealed by fusion and to be opened exclusively by breaking. The contents are intended for use on one occasion only.	IDENTICA	recipient închis prin termosudare şi care este deschis exclusiv prin rupere; conţinutul este destinat unei utilizări unice.	Recipient închis prin termosudare şi care este deschis exclusiv prin rupere; conţinutul este destinat unei utilizări unice
2	Curent	***Bag***	***Pungă***	Container consisting of surfaces, whether or not with a flat bottom, made of flexible material, generally closed at the bottom and at the sides by sealing; at the top possibly to be closed by fusion of the material, depending on the intended use. Equipped with special attachments. Contains the final preparation in one compartment or the components necessary for its preparation in different compartments.	definiție modificată	ambalaj constituit din material flexibil cu sau fără bază plată, închis prin sigilare la bază şi pe părţile laterale; partea superioară poate fi închisă prin diverse procedee (exemplu: termosudare), în funcţie de intenţia de utilizare.	Recipient din material flexibil, cu sau fără bază plată,în general închis la bază şi pe părţile laterale prin sigilare; partea superioară poate fi închisă prin termosudarea materialului, în funcţie de intenţia de utilizare. Echipat cu accesorii speciale. Conține preparatul final într-un compartiment sau componentele necesare preparării acestuia în compartimente diferite
3	Curent	***Barrel***	***Bidon***	Container of large size, suited for liquid, solid and semi-solid pharmaceutical forms.		recipient de dimensiune mare, utilizat pentru formele farmaceutice lichide, solide și semisolide	recipient de dimensiune mare, utilizat pentru formele farmaceutice lichide, solide și semisolide

4	Curent	***Blister***	***Blister***	Container (usually multidose) consisting of two layers of which one is shaped to contain the individual doses. Strips and unit-dose blisters are excluded.	definiție modificată	ambalaj (de obicei, multidoză) constând din două straturi, dintre care unul este configurat pentru a conţine dozele; sunt excluse foliile termosudate.	ambalaj (de obicei, multidoză) constând din două straturi, dintre care unul este configurat pentru a conţine dozele individuale; sunt excluse foliile termosudate și blisterele doze unitare.
5	Curent	***Bottle***	***Flacon***	Container with a more or less pronounced neck and usually a flat bottom.		recipient cu sau fără gât, de obicei cu baza plată.	recipient cu gât, de obicei cu baza plată
6	Curent	***Box***	***Cutie***	Primary container consisting of one or more parts made of a light material, can be closed.		ambalaj primar format din una sau mai multe părţi din material uşor, care poate fi închis	ambalaj primar format din una sau mai multe părţi din material uşor, care poate fi închis
7	**Rejected**	***Calendar package***		**Term rejected. The specific characteristics of the packaging should be described in the product information.**			**Termen respins. Caracteristicile specifice ale ambalajului trebuie descrise în informțiile despre medicament**
8	Curent	***Cartridge***	***Cartus***	Usually cylindrical, suited for liquid or solid pharmaceutical forms; usually to be used in an apparatus especially designed for that purpose. It contains the final preparation in one compartment, or the components necessary for its preparation in different compartments.	definiție modificată	recipient de regulă cilindric, destinat formelor farmaceutice lichide sau solide, utilizat de obicei cu un aparat special	recipient de regulă cilindric, destinat formelor farmaceutice lichide sau solide, utilizat de obicei într-un aparat special destinat acestui scop. Conține preparatul final într-un compartiment, sau componentele necesare preparării acestuia în compartimente diferite

9	Curent	***Container***	***Recipient***	An item of packaging that is used for the storage, identification and/or transport of a medicinal product. Only to be used where more-specific terms do not apply. Specific characteristics of the container are defined in the product information of the medicinal product.			Ambalaj utilizat pentru depozitarea, identificarea și/sau transportul unui medicament. Se folosește numai când nu pot fi utilizați termeni mai specifici. Caracteristicile specifice ale recipientului sunt definite in informațiile despre medicament
10	curent-NOU	***Dose-dispenser cartridge***	***Cartuș dozator***	Container intended for use in a dose dispenser, usually pre-filled with a medicinal product.			Recipient destinat utilizării într-un dispozitiv dozator, de obicei preumplut cu un medicament
11	Curent	***Dredging container***	***Initial: Flacon de pudrat Revizuit : Recipient pentru pudrare***	Container for a pharmaceutical form to be applied by dredging.			recipient pentru o formă farmaceutică care se aplică prin pudrare
12	Curent	***Dropper container***	***Initial: Flacon picurător Revizuit : Recipient picurator***	A container, usually a bottle, fitted with a dropper applicator			recipient, de obicei flacon, prevăzut cu aplicator pentru picurare
13	Curent	***Fixed cryogenic vessel***	***Recipient criogenic fix***	A static thermally insulated container designed to maintain the contents in the liquid state			recipient static izolat termic, destinat menţinerii conţinutului în stare lichidă.
14	Curent	***Gas cylinder***	***Butelie pentru gaz***	Container usually cylindrical suited for compressed, liquefied or dissolved gas, fitted with a device to regulate the spontaneous			recipient, de regulă cilindric, pentru gaz comprimat, lichefiat sau dizolvat, prevăzut cu un sistem de reglare a jetului de gaz la

				outflow of gas at atmospheric pressure and room temperature.			presiunea atmosferică şi temperatura camerei.
15	Curent	***Jar***	***Borcan***	Container, without a pronounced neck, with a wide opening at the top and a more-or-less flat bottom. It is suited for semi-solid and solid pharmaceutical forms (including those that are stored/supplied in a liquid medium, such as living tissue equivalents). It can be reclosed.	definiție modificată	recipient fără gât proeminent, cu deschidere mare în partea superioară şi cu baza plată, indicat pentru formele farmaceutice semisolide şi solide; poate fi reînchis	recipient fără gât proeminent, cu deschidere mare în partea superioară şi cu baza plată, indicat pentru formele farmaceutice semisolide şi solide (inclusiv cele care se depozitează/livrează în mediu lichid, ca de exp. echivalentele de țesut viu; poate fi reînchis
16	Curent	***Mobile cryogenic vessel***	***Recipient criogenic mobil***	A mobile thermally insulated container designed to maintain the contents in a liquid state.		recipient mobil izolat termic, destinat menţinerii conţinutului în stare lichidă.	recipient mobil izolat termic, destinat menţinerii conţinutului în stare lichidă.
17	Curent	***Multidose container***	***Recipient multidoză***	A container holding a quantity of the preparation suitable for 2 or more doses			recipient care conţine o cantitate de preparat corespunzătoare pentru 2 sau mai multe doze
18	Curent	***Multidose container with airless pump***	***Recipient multidoză cu pompă pentru împiedicarea pătrunderii aerului***	Multidose container with an integral pump designed to protect the contents against in use-contamination.			recipient multidoză, cu o pompă integrată, destinată protejării conţinutului împotriva pătrunderii aerului în timpul utilizării
19	Curent	***Multidose container***	***Recipient multidoză cu***	Multidose container with integral metering pump.			recipient multidoză cu pompă dozatoare integrată

		with metering pump	***pompă dozatoare***				
20	Curent	***Multidose container with pump***	***Recipient multidoza cu pompa***	Multidose container with an integral pump. Metering pump, spray pump, and multidose container with airless pump are excluded.			Recipient multidoză cu pompă integrată. Sunt excluse: pompa dozatoare, pompa de pulverizare si recipientul multidoză cu pompă pentru împiedicarea pătrunderii aerului
21	**Rejected**	***Pack***		**Term rejected. Items of outer packaging that enclose the immediate container(s) are not within the scope of Standard Terms.**			Termen respins. Ambalajele exterioare care cuprind ambalajele primare nu intră în domeniul de aplicare al Termenilor Standard
22	curent	***Pre-filled gastroenteral tube***	***Initial:Tub gastroenteral preumplut Revizuit: Tub gastrointestinal preumplut***	Pre-filled tube for the administration of a medicinal product to the gastroenteral tract.			tub preumplut pentru administrarea medicamentului în tractul gastrointestinal.
23	curent NOU	***Pre-filled injector***	***Injector preumplut***	Filled container, usually fitted with an injection needle, containing a sterile, single-dose parenteral preparation. This term is only to be used when a more-specific term such as 'Pre-filled syringe' or 'Pre-filled pen' is not appropriate. Comment This term may be used to describe, for example, an item of			Recipient umplut. De obicei prevăzut cu un ac pentru injecție, care conține un preparat parenteral steril, unidoză. Acest termen trebuie să se folosească numai atunci când utilizarea unui termen mai specific, cum ar fi "seringă preumplută" sau " stilou injector (pen) preumplut" nu este adecvată. Comentariu: Acest termen

				packaging that is intended to be used by puncturing the skin and squeezing a small reservoir to administer its contents.			poate fi folosit să descrie un ambalaj destinat utilizării prin străpungerea pielii și acumularea unui mic rezervor pentru administrarea continutului său
24	curent NOU	***Pre-filled oral applicator***	***Aplicator oral preumplut***	Filled container for administering a liquid or semi-solid pharmaceutical form to the oral cavity, containing the final preparation in one compartment, or the components necessary for its preparation in different compartments. This term may be used to describe a pre-filled oral syringe in cases where there is a risk of administration error, e.g. where a similar product is often administered by injection, such as with vaccines.			Recipient umplut pentru administrarea unei forme farmaceutice lichide sau semisolide în cavitatea orală, care conține preparatul final într-un compartiment, sau componentele necesare preparării acestuia în compartimente diferite. Acest termen poate fi utilizat să descrie o seringă preumplută pentru administrare orală atunci când există un risc de eroare de administrare, de exemplu când un produs similar este administrat prin injecție, cum sunt vaccinurile

25	Curent	***Pre-filled pen***	***Stilou injector (pen) preumplut***	Filled container consisting for example, of a cartridge, fitted with an injection needle. The cartridge contains a sterile single-dose or multidose parenteral preparation. It contains the final preparation in one compartment, or the components necessary for its preparation in different compartments.			Recipient umplut care constă, de exemplu, dintr-un cartuș prevăzut cu un ac pentru injecție. Cartușul conține un preparat steril unidoză sau multidoză. Conține preparatul final într-un compartiment, sau componentele necesare preparării acestuia în compartimente diferite.
26	curent NOU	***Pre-filled oral syringe***	***Seringa preumpluta pentru administrare orala***	Filled container for administering a liquid or semi-solid pharmaceutical form to the oral cavity, containing the final preparation in one compartment, or the components necessary for its preparation in different compartments. Comment For certain products that are usually associated with administration by injection, such as vaccines, the term 'Pre-filled oral applicator' may be used instead in order to reduce any risk of administration by injection.			Recipient umplut pentru administrarea unei forme farmaceutice lichide sau semisolide in cavitatea orala, continand preparatul final intr-un compartiment, sau componentele necesare prepararii acestuia in compartimente diferite. Comentariu : Pentru unele produse care sunt asociate cu administrarea prin injectie , ca de exemplu vaccinurile, termenul de "aplicator oral preumplut" poate fi utilizat pentru a reduce orice risc de administrare prin injectie.

27	Curent	***Pre-filled syringe***	***Seringa preumpluta***	Filled container, generally supplied with an injection needle. It contains a sterile single-dose or multidose parenteral preparation. It contains the final preparation in one compartment, or the components necessary for its preparation in different compartments.	definitie modificata	seringă ce conţine o doză sau mai multe doze din medicament.	Recipient umplut, în general livrat cu un ac pentru injecție. Conține preparatul final într-un compartiment, sau componentele necesare preparării acestuia în diferite compartimente
28	Curent	***Pressurised container***	***initial: Flacon presurizat revizuit: Recipient presurizat***	Container suited for compressed, liquefied or dissolved gas fitted with a device to enable, after its actuation, a controlled spontaneous release of the contents at atmospheric pressure and room temperature.		recipient adecvat conţinând gaz comprimat, lichefiat sau dizolvat, prevăzut cu un sistem capabil să elibereze spontan după apăsare, o cantitate din conţinut, la presiunea atmosferică şi temperatura camerei.	Recipient adecvat pentru gaze comprimate, lichefiate sau dizolvate, prevăzut cu un sistem capabil să elibereze după actionarea sa, o cantitate controlata din conţinut, la presiunea atmosferică şi temperatura camerei.
29	Curent	***Roll-on container***	***Recipient cu bila***	A container, usually a bottle, fitted with a roll-on applicator		Un recipient, de obicei un flacon, prevăzut cu aplicator cu bilă (roll-on).	Un recipient, de obicei un flacon, prevăzut cu aplicator cu bilă (roll-on).
30	Curent	***Sachet***	***Plic***	Container consisting of two surfaces made of flexible material to be closed only by sealing or folding over. The contents are intended for single use.	definitie modificata	ambalaj constituit din două feţe din material flexibil, închise numai prin sigilare (foarte rar prin pliere); conţinutul este destinat unei singure administrări	Ambalaj constituit din două feţe din material flexibil, închise numai prin sigilare sau prin pliere. Conţinutul este destinat unei singure administrări

31	Curent	***Single-dose container***	***Recipient unidoza***	A container that holds a quantity of the preparation intended for total or partial use on one occasion only	definitie modificata	recipient care conţine o cantitate de preparat (solid, semisolid sau lichid) destinat pentru o singură administrare.	Recipient care conţine o cantitate de preparat destinat utilizării totale sau parțiale intr- o singură administrare.
32	Curent	***Spray container***	***Initial: Flacon pulverizator revizuit: Recipient pulverizator***	Container for a liquid pharmaceutical form to be converted into a spray by mechanical means.			Recipient pentru o formă farmaceutică lichidă care se transformă în aerosol prin mijloace mecanice
33	Curent	***Straw***	***Pai***	Hollow tube containing a single dose of a medicinal product for oral administration by sucking		tub cilindric care conţine o singură doză de medicament, administrat oral, prin supt	Tub cilindric care conţine o singură doză de medicament, administrat oral, prin supt
34	Curent	***Strip***	***Folie termosudata***	Multidose container consisting of two layers, usually provided with perforations, suited for containing single doses of solid or semi-solid preparations. Blisters are excluded.	definitie modificata	ambalaj multidoză format din două straturi, destinate condiţionării preparatelor solide sau semisolide unidoze; sunt excluse blisterele	Ambalaj multidoză format din două straturi, de obicei prevăzut cu perforații, destinat condiţionării preparatelor solide sau semisolide unidoza; sunt excluse blisterele
35	Curent	***Tablet container***	***Flacon pentru comprimate***	Container without neck and with a flat bottom, suited for tablets, capsules, etc., can be re-closed well.		recipient fără gât şi cu baza plată, utilizat pentru comprimate, capsule, etc. şi care poate fi reînchis bine.	Recipient fără gât şi cu baza plată, utilizat pentru comprimate, capsule, etc. şi care poate fi reînchis bine.

36	Curent	***Tube***	***Tub***	Container for semi-solid pharmaceutical forms, usually multidose, consisting of collapsible material intended to release the contents via a nozzle by squeezing the package	definitie modificata	recipient pentru condiţionarea formelor farmaceutice semisolide multidoze, constituit dintr-un material compresibil care să elibereze conţinutul prin presare.	Recipient pentru condiţionarea formelor farmaceutice semisolide, de obicei multidoză, constituit dintr-un material compresibil care să elibereze conţinutul printr-un orificiu, prin presare.
37	curent-NOU	***Unit - dose blister***	***Blister doze unitare***	Container consisting of two layers of which one is shaped to contain the individual unit, usually provided with perforations, the intention being to allow each individual unit to be separated for single unit administration. All the information required for blister packs must appear on each unit dose presentation. Blisters and strips are excluded.			Ambalaj care constă din două staturi din care unul conține unitatea individuală, de obicei prevăzut cu perforații, intenția fiind de a permite fiecărei doze individuale să fie separată pentru administrarea unei sigure unități. Toate informațiile cerute pentru blister trebuie să apară pe forma de prezentare a fiecărei doze. Blisterele și foliile termosudate sunt excluse
38	Curent	***Vial***	***Flacon***	Small container for parenteral medicinal products, with a stopper and overseal; the contents are removed after piercing the stopper. Single-dose and multidose uses are included.		recipient mic pentru medicamentele parenterale, cu dop şi închise etanş, conţinutul fiind extras prin perforarea dopului; sunt incluse flacoanele unidoză şi multidoză	Recipient mic pentru medicamente parenterale, cu dop şi capsa detasabila ; conţinutul este extras prin perforarea dopului. Sunt incluse flacoanele unidoză şi multidoză.

Curent (in eng. curent) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 24.10.2017

Retras (in eng. deprecated) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng. rejected) = TS a fost respins la evaluare si nu este aprobat pentru utilizare ca TS;
este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng. pending) = termenul propus este in curs de evaluare de catre Grupul de lucru pentru TS al EDQM.

HOTĂRÂREA

Nr. 5 /24.10.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Benfogamma 50 mg, drajeuri (benfotiaminum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru **Benfogamma 50 mg, drajeuri (benfotiaminum)**, deținător autorizație de punere pe piață: WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG - GERMANIA, în urmatoarele condiții:

1. mărimea de ambalaj: Cutie x 3 blist. PVC-PVDC/Al x 10 draj.
2. restricționarea indicațiilor la:
   - prevenirea deficitului de vitamină B1
3. schimbarea denumirii comerciale.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 6 /24.10.2017
referitoare la respingerea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Dona 1500 mg, pulbere pentru soluție orală (glucosaminum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se respinge cererea de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentul **DONA 1500 mg (GLUCOSAMINUM)**, **pulbere pentru soluţie orală**, detinator APP: MEDA PHARMA GMBH & CO. KG – GERMANIA.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 7 /24.10.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Eptavit 2500 mg/880 UI, comprimate efervescente (combinații)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru **Eptavit 2500 mg/880 UI, comprimate efervescente (combinatii),** deținător autorizație de punere pe piață: BIOCODEX - FRANTA, in următoarele condiții:

1. mărimea de ambalaj: Cutie x 1 tub din PP x 15 compr. eff.
2. Restricționarea indicațiilor la:
   - aport vitamino-calcic la pacienții ce prezintă risc crescut de carență vitamino-calcică
3. schimbarea denumirii comerciale.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 8 /24.10.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului pentru eliberare a medicamentului Erdomed 225 mg, granule pentru suspensie orală (erdosteinum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru Erdomed 225mg, granule pentru suspensie orală **(**ERDOSTEINUM**)** , deținător autorizație de punere pe piață: ANGELINI PHARMA ÖSTERREICH GMBH - AUSTRIA, în următoarele condiții:

- marimea de ambalaj: Cutie cu 10 plicuri unidoză din hârtie Al/PE
- schimbarea denumirii comerciale.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 9 /24.10.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Lagosa 150 mg, drajeuri (silibinum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru **Lagosa 150 mg, drajeuri (silibinum)**, deținător autorizație de punere pe piață: WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG - GERMANIA, în urmatoarele condiții:

1. marimea de ambalaj: Cutie cu 1 blist. Al/PVC x 25 draj.
2. restricționarea indicațiilor la: cazuri de expunere la substanțe cu risc hepatotoxic
3. schimbarea denumirii comerciale.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 10 /24.10.2017
referitoare la respingerea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului OMACOR 1000 mg, capsule moi (acid omega-3-esteri etilici 90)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se respinge cererea de schimbare a statutului la eliberare de la eliberare cu prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală pentru medicamentul **OMACOR 1000 mg, capsule moi ((ACID OMEGA-3-ESTERI ETILICI 90)**, deținător APP PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS – NORVEGIA.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 11 /24.10.2017
referitoare la respingerea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Robitussin junior 3.75 mg/ 5 ml, soluție orală și Robitussin antitussicum 7.5 mg / 5 ml soluție orală (dextromethorphanum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se respinge cererea de schimbare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentele **Robitussin junior 3.75 mg/ 5 ml, soluţie orală şi Robitussin antitussicum 7.5 mg / 5 ml soluţie orală (dextromethorphanum)** deţinător APP: PFIZER CORPORATION AUSTRIA GMBH – AUSTRIA**.**

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 12/24.10.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce priveşte clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Vigantoletten 500 UI, comprimate şi Vigantoletten 1000 UI (colecalciferolum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 24.10.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentele **Vigantoletten 500 UI, comprimate şi Vigantoletten 1000 UI (colecalciferolum)** , deținător autorizație de punere pe piață: MERCK KGAA – GERMANIA, în urmatoarele condiţii:

1. marimea de ambalaj: Cutie cu 1 blist. Al/PVC x 15 compr.
2. restricționarea indicațiilor la:
   - profilaxia rahitismului la copii
   - profilaxia deficitului de vitamină D la copii şi adulţi în cazul în care există un risc identificat
3. schimbarea denumirii comerciale

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 1/19.12.2017

referitoare la aprobarea Ghidului privind excipienţii care trebuie menţionaţi pe etichetă şi în prospectul medicamentelor de uz uman

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 19.12.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic. – Se adoptă Ghidul privind excipienţii care trebuie menţionaţi pe etichetă şi în prospectul medicamentelor de uz uman, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

ANEXA
la HCS nr. 1/19.12.2017

GHID
privind excipienţii care trebuie menţionaţi pe etichetă şi în prospectul medicamentelor de uz uman

CAPITOLUL I
Domeniu de aplicare

Art. 1. – (1) Prezentul ghid este destinat utilizării de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), de solicitanţii autorizaţiilor de punere pe piaţă şi de deţinătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă.

(2) În Anexa care face parte integrantă din prezentul ghid, se furnizează lista excipienţilor care trebuie declaraţi pe ambalaj şi se specifică datele despre aceşti excipienţi care trebuie menţionate în prospect; prevederile prezentului ghid nu se aplică substanţelor respective atunci când sunt utilizate ca substanţe active.

(3) În conformitate cu art. 781 din titlul XVIII "Medicamentul" al Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată (denumită în continuare, Lege), „prospectul este întocmit în acord cu rezumatul caracteristicilor produsului”; ca urmare, informaţiile incluse în ambele documente trebuie să fie concordante.

Art. 2. Medicamentele homeopate autorizate prin procedură simplificată specială nu fac obiectul prezentului ghid, deoarece pentru aceste medicamente există cerinţe specifice în ceea ce priveşte etichetarea, conform art. 791 din Lege.

CAPITOLUL II
Definiţii şi categorii de excipienţi

Art. 3. - În general, excipienţii pot fi definiţi drept constituenţi diferiţi de substanţa activă a formei farmaceutice utilizate de către sau administrate pacientului.

Art. 4. - În conformitate cu Ordinul ministrului sănătăţii publice nr. 906/2006 pentru aprobarea Normelor şi protocoalelor analitice, farmacotoxicologice şi clinice referitoare la testarea medicamentelor, astfel de constituenţi pot include:

a) coloranţi, conservanţi, adjuvanţi, stabilizanţi, agenţi de îngroşare, emulgatori, aromatizanţi etc.;

b) constituenţi din învelişul extern al medicamentelor, destinaţi a fi ingeraţi sau administraţi pacientului pe altă cale (capsule, capsule moi, capsule rectale, drajeuri, comprimate filmate etc.).

Art. 5. – Alte categorii de excipienţi pot fi:

a) amestecuri de excipienţi, de exemplu cele utilizate pentru comprimarea directă sau filmarea unei forme dozate administrate pe cale orală;

b) substanţe pentru ajustarea pH-ului;

c) constituenţi ai cernelurilor de imprimare utilizate pentru inscripţionarea formelor dozate administrate pe cale orală;

d) solvenţi prezenţi, de exemplu în extractele din plante sau concentratele de vitamine;

e) constituenţii prezenţi într-un amestec de componente înrudite chimic (de exemplu, conservanţi).

Art. 6. - În contextul prezentului ghid, definiţia de la art. 3 nu include reziduurile substanţelor rezultate din procesul de fabricaţie, impurităţile, solvenţii reziduali, produşii de degradare etc.

Art. 7. – (1) În general, excipienţii sunt consideraţi a nu avea efect şi este de dorit ca aceştia să aibă o acţiune farmacologică proprie redusă sau inexistentă; în anumite circumstanţe, unii dintre aceştia au totuşi acţiune sau efect recunoscute.

(2) De aceea, solicitanţii autorizaţiei de punere pe piaţă şi deţinătorii autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie să garanteze utilizarea adecvată a excipienţilor în formularea medicamentelor cu privire la informaţiile conţinute în Anexa prezentului ghid.

CAPITOLUL III
Terminologie

Art. 8. - Următoarele exigenţe trebuie respectate în cazul excipienţilor înscrişi pe etichetă, în prospect şi în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP):

a) nu se utilizează numele brevetat al fiecărui excipient în parte; excipienţii trebuie menţionaţi utilizând denumirile comune internaţionale (DCI) recomandate respective, denumirile din Farmacopeea Europeană, sau, în lipsa acestora, denumirea comună uzitată;

b) numele unui excipient inclus în Anexa ghidului trebuie însoţit de numărul E, dacă acesta există; numărul E singur (neînsoţit de numele excipientului) poate fi utilizat pe ambalaj, numele întreg al excipientului şi numărul E fiind menţionate în prospect, la punctul la care se declară compoziţia calitativă în întregime;

c) aromele brevetate sau parfumurile pot fi declarate în termeni generali (de exemplu, ‘aromă de portocale’, ‘parfum de citrice’); orice componente importante cunoscute sau cele cu acţiune sau efect recunoscute, trebuie declarate în mod specific;

d) excipienţii modificaţi chimic trebuie declaraţi astfel încât să se evite confuziile cu excipienţii nemodificaţi (de exemplu, amidon pregelatinizat);

e) trebuie menţionate numele şi funcţia excipienţilor utilizaţi pentru ajustarea pH-ului, de exemplu acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului.

f) toate componentele excipienţilor sau ale amestecurilor de excipienţi trebuie declarate, enumerate sub un termen general descriptiv, de exemplu cerneală de inscripţionare conţinând x, y, z, termenul general descriptiv putând fi menţionat pe etichetă, furnizându-se mai multe informaţii în prospect; orice component cu acţiune sau efect recunoscut trebuie menţionat pe etichetă şi în prospect.

CAPITOLUL IV
Excipienţii menţionaţi pe ambalaj

Art. 9. - În conformitate cu prevederile lit. d) art. 774 din Lege, pe ambalaj trebuie să fie menţionaţi toţi excipienţii medicamentelor parenterale, oftalmice şi topice; medicamentele topice includ medicamentele aplicate la nivel cutanat, cele eliberate la nivel pulmonar prin inhalare şi orice medicament administrat la nivelul mucoasei vaginale, rectale, nazale sau orale, în concluzie atunci când eliberarea poate fi locală sau transdermică.

Art. 10. - Pentru toate celelalte medicamente trebuie declaraţi pe ambalaj numai acei excipienţi cu acţiune sau efect recunoscut, incluşi în ghidul Comisiei Europene; astfel de excipienţi sunt enumeraţi în Anexa prezentului ghid.

Art. 11. - Atunci când medicamentul conţine unul dintre aceşti excipienţi, numele excipientului trebuie declarat pe ambalaj împreună cu o menţiune de tipul “vezi prospectul pentru informaţii suplimentare”.

CAPITOLUL V

Excipienţii menţionaţi în prospect

Art. 12. - În prospect trebuie declaraţi toţi excipienţii din punct de vedere calitativ, în conformitate cu terminologia definită în prezentul ghid.

Art. 13. – (1) În concordanţă cu prevederile lit. (c) (iv) alin. (1) art. 781 şi lit.(c) alin. (2) art. 781 din Lege, a 4-a rubrică din Anexa ghidului furnizează informaţii corespunzătoare asupra fiecărui excipient.

(2) Textul acestei informaţii trebuie să fie clar şi uşor de înţeles de către pacient.

Art. 14. - Atunci când, conform Anexei ghidului, este necesară o atenţionare sau o menţiune, în prospect şi în RCP trebuie să se specifice fără echivoc faptul că menţiunea este în legătură cu prezenţa unui anumit excipient; pacientul trebuie să înţeleagă cu uşurinţă dacă atenţionarea se referă la excipient ori la substanţa activă.

Art. 15. - (1) În cazul unora dintre excipienţii menţionaţi în Anexa ghidului, informaţia care trebuie inclusă în prospect se poate referi la mai multe puncte ale acestuia, de exemplu „Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor”, „Sarcina şi alăptarea”, „Reacţii adverse posibile”; pentru a simplifica prezentarea prospectului, această informaţie trebuie să apară o singură dată.

(2) Pentru ca pacientul să nu piardă informaţii importante şi relevante, în alte puncte din prospect este necesar să se facă referire la punctul care conţine atenţionări privind excipientul în cauză; de exemplu, pentru alcool (etanol) este necesară referirea la punctul care conţine atenţionări privind excipienţii, la punctele „Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor”, „Sarcina şi alăptarea”, informaţii pentru copii etc.

Excipienţi şi informaţia care trebuie menţionată în prospect

Numele	**Calea de administrare**	**Valoarea prag**	**Informaţia menţionată în prospect**	**Comentarii**
Acid benzoic (E 210) şi benzoaţi, de exemplu: acid benzoic (E 210), benzoat de sodiu (E 211), benzoat de potasiu (E 212)	Toate căile de administrare	Zero	Acest medicament conține x mg acid benzoic şi benzoaţi per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>.	
	Orală, parenterală	Zero	Acidul benzoic/benzoaţii pot creşte riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).	Creşterea valorilor bilirubinemiei după dislocarea de la nivelul legăturii cu albumina poate accentua icterul neonatal, care poate evolua către formarea de icter nuclear (encefalopatie bilirubinică =depozite de bilirubină neconjugată la nivelul țesutului cerebral).
	Topică	Zero	Acidul benzoic/benzoaţii pot determina iritație locală. Acidul benzoic şi benzoaţii pot creşte riscul de producere a icterului (îngălbenire a pielii și a albului ochilor) la nou-născuți (cu vârsta până la 4 săptămâni).	Printr-un mecanism posibil colinergic, acidul benzoic şi benzoaţii pot induce dermatite de contact non-imunologice. La nou născut, absorbția prin țesutul cutanat imatur este semnificativă.
Acid boric (și borați) Actualizare la 09/10/2017	Toate căile de administrare	1 mg B* pe zi	A nu se administra la copii cu vârsta sub 2 ani deoarece acest medicament conține bor și poate duce la afectarea fertilității la maturitate.	*1 mg B = 5,7 mg acid boric Vezi documentul cu întrebări și răspunsuri (EMEA/CHMP/619104/2013) pentru calcule ulterioare. Cantitatea de bor care poate afecta fertilitatea, în cazul în care este depășită, pe grupe de vârstă Vârsta | Limita de siguranță

				<table><tr><td><2 ani</td><td>1 mg B pe zi</td></tr><tr><td><12 ani</td><td>3 mg B pe zi</td></tr><tr><td><18 ani**</td><td>7 mg B pe zi</td></tr><tr><td>≥ 18 ani**</td><td>10 mg B pe zi</td></tr></table> **De asemenea, această cantitate poate avea efecte nocive la făt.
		3 mg B pe zi	A nu se administra la copii cu vârsta sub 12 ani deoarece acest medicament conține bor și poate duce la afectarea fertilității la maturitate.	*1 mg B = 5,7 mg acid boric Vezi documentul cu întrebări și răspunsuri (EMEA/CHMP/619104/2013) pentru calcule ulterioare. Cantitatea de bor care poate afecta fertilitatea, în cazul în care este depășită, pe grupe de vârstă <table><tr><td>Vârsta</td><td>Limita de siguranță</td></tr><tr><td><2 ani</td><td>1 mg B pe zi</td></tr><tr><td><12 ani</td><td>3 mg B pe zi</td></tr><tr><td><18 ani**</td><td>7 mg B pe zi</td></tr><tr><td>≥ 18 ani**</td><td>10 mg B pe zi</td></tr></table> **De asemenea, această cantitate poate avea efecte nocive la făt.

<table>
<tr><td></td><td></td><td>7 mg B pe zi</td><td>A nu se administra la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece acest medicament conține bor și poate duce la afectarea fertilității la maturitate.

Dacă sunteți gravidă, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament, deoarece conține bor care poate fi nociv pentru copilul dumneavoastră.</td><td>*1 mg B = 5,7 mg acid boric

Vezi documentul cu întrebări și răspunsuri (EMEA/CHMP/619104/2013) pentru calcule ulterioare.

Cantitatea de bor care poate afecta fertilitatea, în cazul în care este depășită, pe grupe de vârstă
<table><tr><td>Vârsta</td><td>Limita de siguranță</td></tr><tr><td><2 ani</td><td>1 mg B pe zi</td></tr><tr><td><12 ani</td><td>3 mg B pe zi</td></tr><tr><td><18 ani**</td><td>7 mg B pe zi</td></tr><tr><td>≥ 18 ani**</td><td>10 mg B pe zi</td></tr></table>**De asemenea, această cantitate poate avea efecte nocive la făt.</td></tr>
<tr><td>Acid sorbic (E200) şi sărurile sale</td><td>Topică</td><td>Zero</td><td>Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu dermatită de contact).</td><td></td></tr>
<tr><td>Agenţi coloranţi azo-derivaţi, de exemplu,
tartrazină (E 102),
galben – amurg FCF (E 110),
azorubină, carmoisină (E 122),
amarant (E 123),
Roşu coşenilă A, Ponceau 4R (E 124),
Negru strălucitor BN,
Negru PN (E 151)</td><td>Orală</td><td>Zero</td><td>Pot provoca reacţii alergice.</td><td></td></tr>
</table>

Alcool benzilic	Toate căile de administrare	Zero	Acest medicament conține x mg alcool benzilic per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>. Alcool benzilic poate determina reacții alergice.	
Actualizare la **09/10/2017**	Orală, parenterală	Zero	Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici. Nu administrați acest medicament la nou născut (cu vârsta până la 4 săptămâni) fără recomandarea medicului dumneavoastră. Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică). Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (numită "acidoză metabolică").	Administrare intravenoasă de alcool benzilic a fost asociată cu evenimente adverse grave și deces la nou născuți (sindrom gasping). Nu se cunoaște cantitatea minimă de alcool benzilic care poate induce toxicitate. La punctul 4.4. din RCP trebuie incluse atenționări în cazul utilizării la nou-născuți. Risc crescut indus de acumulare a alcoolului benzilic la copii mici. Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

	Topică	Zero	Alcoolul benzilic poate determina iritație locală de intensitate medie.	
Alcool cetostearilic, inclusiv alcool cetilic	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact).	
Alcool stearilic	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact).	
Amidon din grâu (conținând gluten) Actualizare la **09/10/2017**	Orală	Zero	Amidonul de grâu din acest medicament conține numai cantități foarte scăzute de gluten <considerate ca fără să conțină gluten> și este foarte puțin probabil să provoace probleme dacă aveți boală celiacă. O < unitate dozată> nu conține mai mult de x micrograme de gluten. Dacă aveți alergie la grâu (diferită de boala celiacă), nu trebuie să luați acest medicament. [* Declarația "considerată ca lipsită de gluten" se aplică numai dacă conținutul de gluten din amidonul din grâu este mai mic de 20 ppm.]	În conformitate cu Monografia din Farmacopeea Europeană, limita de proteine din amidonul din grâu de 0,3% (testul proteic total) înseamnă că nu există mai mult de 100 ppm (µg/g) de gluten prezent în amidonul din grâu. Valoarea maximă de gluten din excipient poate fi calculat pe baza acestor informații (conținutul de proteine). Numele excipientului de pe ambalaj ar trebui să fie: "Amidon de grâu".
Aprotinină	Topică	Zero	Poate provoca hipersensibilitate sau reacţii alergice severe.	În acest caz, administrarea topică se referă la locurile prin care substanţa poate ajunge în circulația sanguină (de exemplu răni, cavități ale corpului etc.)
Arome care conțin alergeni * (Vezi addendum-ul) Actualizare la **09/10/2017**	Topică	Zero	Acest medicament conține arome cu <alergen(i)>* <Alergen(i)>* pot determina reacții alergice.	*< >: aromele cu alergeni enumerate în addendum. În plus față de reacțiile alergice la pacienții sensibilizați, pacienții non-sensibilizați pot deveni sensibilizați. Alcoolul benzilic este enumerat ca una dintre cele 26 de arome care conțin alergeni, dar poate fi, de asemenea, utilizat

				ca excipient. Atunci când alcoolul benzilic este utilizat ca excipient (în plus față de o aromă sau nu), se aplică eticheta acestui excipient.
Aspartam (E 951) Actualizare la **09/10/2017**	Orală	Zero	Acest medicament conține x mg per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie, o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.	În cazul administrării orale, aspartamul este hidrolizat la nivelul tractului gastrointestinal. Unul dintre cei mai importanți produși ai hidrolizei este fenilalanina. Informații de luat în considerare pentru RCP Nu există date non-clinice sau clinice privind administrarea aspartamului la sugari cu vârsta sub 12 săptămâni.
Balsam de Peru	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii.	
Bronopol	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu dermatită de contact).	
Butilhidroxianisol (E 320)	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritaţie a ochilor sau mucoaselor.	
Butilhidroxitoluen (E 321)	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact) sau iritaţie a ochilor sau mucoaselor.	

Ciclodextrine, de exemplu Alfadex Betadex (E 459) Gama-ciclodextrină Sulfo-butil-betaciclodextrin-eter (SB β CD E) Hidroxipropilbetadex Betaciclodextrină metilată randomizat (β CD MR) Actualizare în **09/10/2017**	Toate căile de adminstrare	20 mg/kg şi zi	Acest medicament conține x mg ciclodextrină (ciclodextrine) per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>. Nu administrați acest medicament la copii cu vârsta sub 2 ani fără recomandarea medicului dumneavoastră.	Ciclodextrinele sunt excipienți care pot influența proprietățile (cum sunt toxicitatea sau absorbția cutanată) substanței active sau pe ale altor medicamente administrate concomitent. Aspectele cu privire la siguranța ciclodextrinelor au fost luate în considerare în timpul dezvoltării și evaluării siguranței acestui medicament și sunt detaliate în RCP. La copiii cu vârsta sub 2 ani nu sunt suficiente informații cu privire la efectele ciclodextrinelor. Totuși, pentru fiecare caz în parte, judecata clinică trebuie să ia în considerare raportul risc/beneficiu. Pe baza studiilor efectuate la animale și din experiența utilizării la om nu sunt de așteptat efecte nocive ale ciclodextrinelor la doze sub 20 mg/kg și zi.
	Orală	200 mg/kg şi zi	Ciclodextrinele pot cauza probleme digestive cum este diareea.	La animale, dozele mari de ciclodextrine pot determina diaree reversibilă și mărire a porțiunii cecale a colonului.
	Parenterală	200 mg/kg şi zi şi utilizare > 2 săptămâni	Înainte de a utiliza acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți boli ale rinichilor.	La copiii cu vârsta sub 2 ani, funcția glomerulară redusă poate proteja împotriva toxicității renale, dar poate duce la concentrații plasmatice mari de ciclodextrine. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă poate apărea acumularea de ciclodextrine.
Clorocrezol	Topică Parenterală	Zero	Poate provoca reacţii alergice.	

Clorură de benzalconiu Actualizare în **09/10/2017**	Toate căile de administrare	Zero	Acest medicament conține x mg clorură de benzalconiu per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>.	
	Oftalmică	Zero	Clorura de benzalconiu poate fi absorbită de lentilele de contact și poate modifica culoarea acestora. Trebuie să îndepărtați lentilele de contact înainte de utilizarea acestui medicament și să le puneți la loc după 15 minute. Clorura de benzalconiu poate determina iritație la nivelul ochilor în special dacă aveți senzație de uscăciune la nivelul ochilor sau afecțiuni ale corneei (învelișul transparent din zona din față a ochiului). Dacă după utilizarea acestui medicament aveți manifestări anormale, înțepături sau durere la nivelul ochiului, adresați-vă medicului dumneavoastră.	Pe baza datelor limitate disponibile nu sunt diferențe în ceea ce privește profilul evenimentelor adverse între copii și adulți. Totuși, în general, la copil, ochiul are o reacție mai puternică la un stimul dat, comparativ cu adultul. La copii, iritația oculară poate avea consecințe în ceea ce privește complianța la tratament. S-a raportat faptul că clorura de benzalconiu determină iritație oculară, xeroftalmie și poate afecta filmul lacrimal, precum și suprafața corneei. La pacienții cu xeroftalmie și la pacienții cu afectări corneene trebuie administrat cu precauție. În cazul utilizării de lungă durată pacienții trebuie monitorizați.
	Nazală	Zero	Clorura de benzalconiu poate determina iritație sau umflare în interiorul nasului în special în cazul utilizării de lungă durată.	Utilizarea de lungă durată poate determina edem la nivelul mucoasei nazale.
	Inhalatorie	Zero	Clorura de benzalconiu poate determina respirație șuierătoare și dificultăți la respirație (bronhospasm), în special dacă aveți astm bronșic.	
	Cutanată	Zero	Clorura de benzalconiu poate determina iritație la nivelul pielii. Nu trebuie să aplicați acest medicament la nivelul sânilor dacă alăptați, deoarece poate să ajungă în lapte.	Nu este de așteptat ca utilizarea în timpul sarcinii și alăptării să fie nocivă pentru mamă, deoarece în cazul administrării cutanate, absorbția este minimă. A nu se administra la nivelul mucoaselor.

	Bucofaringiană, rectală și vaginală	Zero	Clorura de benzalconiu poate determina iritație locală.	
Compuşi organici cu mercur, de exemplu tiomersal, nitrat de fenilmercur, acetat de fenilmercur, borat de fenilmercur	Oftalmică	Zero	Poate provoca reacţii alergice.	Vezi Declaraţie Publică EMEA (EMEA Public Statement), 8 iulie 1999, Ref. EMEA/20962/99
	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu dermatită de contact) şi modificări ale culorii pielii.	
	Parenterală	Zero	Acest medicament conţine (tiomersal) cu rol de conservant şi există posibilitatea ca dumneavoastră/copilul dumneavoastră să aveţi reacţii alergice după administrare. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră/copilul dumneavoastră aveţi/are orice fel de alergie cunoscută.	Vezi Declaraţie Publică EMEA (EMEAPublic Statement), 8 iulie 1999, Ref. EMEA/20962/99
			Spuneţi medicului dacă dumneavoastră/copilul dumneavoastră aţi/a prezentat orice fel de probleme de sănătate după administrarea unui vaccin.	Menţionare suplimentară necesară în cazul vaccinurilor.
Dimetilsulfoxid	Topică	Zero	Poate provoca iritaţie la nivelul pielii.	
Etanol (Alcool etilic)	Orală, parenterală	sub 100 mg/doză	Acest medicament conţine o cantitate mică de alcool etilic (etanol) <100 mg per <doză>.	Această menţiune are rolul de a asigura părinţii şi copiii în legătură cu conţinutul mic de alcool al medicamentului.
		100 mg - 3 g/doză	Acest medicament conţine ... vol% alcool etilic, adică până la ... mg/doză, echivalent cu ... ml bere, ... ml vin/doză. Poate fi dăunător persoanelor cu alcoolism. Acest lucru trebuie avut în vedere la gravide sau femei care alăptează, copii şi grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienţii cu boli ale ficatului sau epilepsie.	Prospectul trebuie să menţioneze volumul echivalent de bere sau vin, calculat pentru concentraţii de etanol (alcool etilic) de 5% vol, respectiv de 12% vol. Poate fi necesar ca în diferite puncte ale prospectului să se insereze atenţionări.
	Orală, parenterală	3 g/doză	Acest medicament conţine ... vol% alcool etilic, adică până la ... mg/doză, echivalent cu ... ml bere, ... ml vin/doză. Poate fi dăunător persoanelor cu alcoolism.	

			Acest lucru trebuie avut în vedere la gravide sau femei care alăptează, copii şi grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienţii cu boli ale ficatului sau epilepsie. Cantitatea de alcool etilic din acest medicament poate modifica efectele altor medicamente. Cantitatea de alcool etilic din acest medicament vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.	
Fenilalanină Actualizare în **09/10/2017**	Orală	Zero	Acest medicament conține x mg fenilalanină per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>. Poate fi dăunător pacienţilor cu fenilcetonurie, o boală rară genetică, în care fenilalnina se acumuleeză din cauză ca organismul nu o poate elimina corespunzător.	
Formaldehidă	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact).	
	Orală	Zero	Poate provoca disconfort la nivelul stomacului şi diaree.	
Fosfați –ca substanță tampon Actualizare în **09/10/2017**	Oftalmică	Zero	Acest medicament conține x mg fosfați per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>. Dacă aveți leziuni grave ale învelișului transparent din partea frontală a ochiului (corneea), fosfații pot determina în foarte rare cazuri pete întunecate la nivelul corneei din cauza creşterii valorii calciului în timpul tratamentului.	În conformitate cu informațiile din RCP în pct. 4.8 (Reacții adverse): "Cazurile de calcifiere corneană au fost raportate foarte rar în asociere cu utilizarea picăturilor de ochi care conțin fosfat la unii pacienți cu afectarea gravă a corneei".

Fructoză Actualizare în **09/10/2017**	Orală, parenterală	Zero	Acest medicament conține x mg fructoză per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>.	Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) sau ingestia alimentară de fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare.
	Orală		[Dacă medicamentul intră în contact cu dinții (de exemplu lichide orale, pastile sau comprimate masticabile) și se intenționează administrarea pe termen lung. Fructoza poate afecta dentiția.	Medicamentele orale utilizate frecvent sau pentru o lungă perioadă de timp, de exemplu pentru două săptămâni sau mai mult.
	Intravenoasă (I.V.)	Zero	Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza acest medicament, care poate cauza reacții adverse grave.	Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament cu excepția cazului în care este imperios necesar.

			Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la glucoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece pot prezenta stare de rău, vărsături sau pot avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.	Sugarii și copii mici (cu vârsta sub 2 ani) nu pot fi încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză. Medicamentele (conținând fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie contraindicate la această populație, cu excepția cazului în care este imperios necesar clinic și nu sunt disponibile alte alternative. O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranță ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.
	Orală, parenterală (altele decât I.V.)	5 mg/kg și zi	Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră) intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.	Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu ar trebui să utilizeze/să i se administreze acest medicament.
Galactoză	Orală Parenterală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a utiliza acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, de exemplu galactozemie <sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză> nu trebuie să utilizeze acest medicament.
	Orală Parenterală	5 g	Conţine X g galactoză/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii cu diabet zaharat.	
Glicerol (E 422)	Orală	10 g/doză	Poate provoca dureri de cap, disconfort la nivelul stomacului şi diaree.	
	Rectală	1 g	Poate avea efect laxativ uşor.	

Glucoză	Orală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu sindrom rar de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
	Orală Parenterală	5 g	Conţine X g glucoză/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii cu diabet zaharat.	
	Lichide orale, pastile de supt şi comprimate masticabile	Zero	Poate dăuna dinţilor.	Informaţia trebuie inclusă numai dacă medicamentul este indicat pentru utilizare pe termen îndelungat, de exemplu 2 săptămâni sau mai mult.
Grăsime din lână (Lanolină)	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii, localizate (de exemplu, dermatită de contact).	
Heparină (ca excipient)	Parenterală	Zero	Poate provoca reacţii alergice şi reducerea numărului celulelor sanguine, fapt ce poate afecta procesul de coagulare. Pacienţii care au prezentat în trecut reacţii alergice induse de heparină trebuie să evite utilizarea medicamentelor care conţin această substanţă.	
Lactitol (E 966)	Orală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a utiliza acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză, intoleranţă la galactoză, galactozemie sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
		10 g	Poate avea efect laxativ uşor. Conţinutul caloric este de 2,1 kcal/g lactitol	
Lactoză	Orală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

		5 g	Conţine X g lactoză (X/2 g glucoză şi X/2 g galactoză)/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii cu diabet zaharat.	
Latex Cauciuc natural (latex)	Toate căile de administrare	Zero	Ambalajul primar al acestui medicament conţine cauciuc natural (latex). Poate provoca reacţii alergice severe.	Nu este un excipient tipic, dar atenţionarea este considerată a fi necesară.
Laurilsulfat de sodiu (E 487) Actualizare în **09/10/2017**	Cutanată	Zero	Acest medicament conţine x mg laurilsulfat de sodiu în <unitate dozată> <unitate volum> <care este echivalent cu x mg/<greutate> <volum >>. Laurilsulfatul de sodiu poate provoca reacţii cutanate locale (cum ar fi senzaţia de înşepătură sau arsură) sau poate creşte reacţiile cutanate determinate de alte produse atunci când sunt aplicate la nivelul aceleaşi zone.	Grosimea tegumentului variază considerabil în funcție de locul corpului și de vârstă și poate fi un factor important privind sensibilitatea la laurilsulfatul de sodiu. Sensibilitatea la laurilsulfatul de sodiu va varia, de asemenea, în funcție de tipul de formulări (și de efectele altor excipienți), concentrația laurilsulfatul de sodiu, timpul de contact și populația pacientului (copii, nivelul de hidratare, culoarea tegumentuluii și afecțiunea). Grupele de pacienți cu funcții de barieră cutanată scăzută, cum ar fi dermatita atopică, sunt mai sensibile la proprietățile iritante ale laurilsulfatul de sodiu.
Maltitol (E 965) Izomal (E 953) (izomaltitol), Maltitol lichid (sirop de glucoză hidrogenată)	Orală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
		10 g	Poate avea efect laxativ uşor. Conţinutul caloric este de 2,3 kcal/g maltitol (sau izomaltitol).	
Manitol (E 421)	Orală	10 g	Poate avea efect laxativ uşor.	
Parahidroxibenzoaţi şi esterii acestora, de exemplu etilhidroxibenzoat (E 214),	Orală Oftalmică Topică	Zero	Poate provoca reacţii alergice(chiar întârziate).	

propilhidroxibenzoat (E 216), propilhidroxibenzoat de sodiu (E 217), metilhidroxibenzoat (E 218), metilhidroxibenzoat de sodiu (E 219)	Parenterală Inhalatorie	Zero	Poate provoca reacţii alergice (chiar întârziate) şi, în mod excepţional, bronhospasm.	
Potasiu	Parenterală	Sub 1 mmol/doză	Acest medicament conţine potasiu mai puţin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conţine potasiu”.	Informaţia se referă la valoarea prag, pe baza cantităţii totale de K^+ din compoziţia medicamentului. Acest lucru este deosebit de important în cazul medicamentelor administrate în doze pentru copii, pentru a furniza informaţii celor care le prescriu şi pentru a asigura părinţii cu privire la conţinutul mic de K^+ din compoziţia medicamentului.
	Orală, parenterală	1 mmol/doză	Acest medicament conţine X mmol (sau Y mg) potasiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii cu funcţie renală diminuată sau la pacienţii care urmează o dietă cu conţinut controlat de potasiu.	
	Intravenoasă (I.V)	30 mmol/l	Poate provoca durere la locul injectării.	
Propilenglicol (E 1520) şi esterii acestuia	Toate căile de administrare	1 mg/kg şi zi	Acest medicament conține x mg propilenglicol per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>.	

	Orală, parenterală	1 mg/kg şi zi	Dacă copilul dumneavoastră are mai puțin de 4 săptămâni, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament, în special dacă copilului i se administrează alte medicamente care conțin propilen glicol sau alcool.	Administrarea concomitentă cu oricare alt substrat pentru alcool-dehidrogenază cum ar fi alcoolul etilic poate determina reacții adverse severe la nou-născuți.
		50 mg/kg şi zi	Dacă copilul dumneavoastră are o vârstă sub 5 ani, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a utiliza acest medicament, în special dacă copilului i se administrează alte medicamente care conțin propilen glicol sau alcool.	Administrarea concomitentă cu oricare alt substrat pentru alcool-dehidrogenază cum ar fi alcoolul etilic poate determina reacții adverse severe la copii cu vârsta sub 5 ani.
			Dacă sunteți gravidă sau alăptați, nu utilizați acest medicament decât dacă va este recomandat de către medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare pe perioada cât dumneavoastră utilizați acest medicament.	Deşi nu a fost demonstrat că propilenglicolul ar putea determina toxicitate asupra funcției de reproducere sau a dezvoltării la oameni şi la animale, poate fi excretat în lapte şi să ajungă la făt. În consecință, administrarea de propilenglicol la gravide sau în cazul alăptării trebuie luată în considerare de la caz la caz.
			Dacă aveți afectare hepatică sau renală, nu utilizați acest medicament decât dacă vă este recomandat de către medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare pe perioada cât dumneavoastră utilizați acest medicament.	Este necesară monitorizarea medicală la pacienții cu funcții renale sau hepatice afectate, deoarece au fost raportate diverse reacții adverse atribuite propilen glicolului, cum ar fi afectarea renală (necroza tubulară acută), insuficiența renală acută și insuficiența hepatică.

		500 mg/kg și zi	Propilenglicolul din acest medicament poate avea aceleași efecte ca și consumul de alcool și crește probabilitatea apariției unor efecte secundare. Nu utilizați acest medicament la copiii cu vârsta sub 5 ani. Utilizați acest medicament numai dacă este recomandat de un medic. Medicul dumneavoastră poate efectua controale suplimentare în timp ce luați acest medicament.	Diferite evenimente adverse, cum ar fi hiperosmolalitatea, acidoza lactică; disfuncție renală (necroză tubulară acută), insuficiență renală acută; cardiotoxicitate (aritmie, hipotensiune arterială); Tulburări ale sistemului nervos central (depresie, comă, convulsii); deprimare respiratorie, dispnee; disfuncție hepatică; reacție hemolitică (hemoliză intravasculară) și hemoglobinurie; sau disfuncții ale multisistemice de organ, au fost raportate la doze mari sau la utilizarea prelungită a propilen glicolului. De aceea, la copiii cu vârste peste 5 ani poate fi administrată o doză mai mare de 500 mg/kg și zi, dar va trebui luată în considerare de la caz la caz. Evenimentele adverse, de obicei, se inversează după îndepărtarea propilen glicolului și, în cazuri mai severe după hemodializă. Este necesară monitorizarea medicală.
	Cutanată	50 mg/kg și zi	Propilenglicolul poate determina iritația pielii. Nu utilizați acest medicament la sugarii cu vârsta mai mică de 4 săptămâni , cu răni deschise sau suprafețe întinse de tegument cu discontinuitate de substanță (cum ar fi arsurile), înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.	

		500 mg/kg și zi	Propilenglicolul poate determina iritația pielii. Nu utilizați acest medicament la sugarii cu vârsta mai mică de 4 săptămâni , cu răni deschise sau suprafețe întinse de tegument cu discontinuitate de substanță (cum ar fi arsurile), înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.	
Sodiu Actualizare în **09/10/2017**	Orală, parenterală	Sub 1 mmol/doză (23 mg)	Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.	1 mmol de sodiu (Na)=23 mg Na =58,4 mg sare (NaCl) Informațiile se referă la valoare prag pe baza cantității totale de sodiu din medicament. Acest lucru este deosebit de important în cazul medicamentelor administrate în doze pentru copii, pentru a furniza informaţii celor care le prescriu şi pentru a asigura părinţii cu privire la conţinutul mic de sodiu din compoziţia medicamentului.
		1 mmol/doză (23 mg)	Acest medicament conține x mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare <unitate de dozare> <unitate de volum>. Aceasta este echivalentă cu y% din maximul recomandat	Pentru medicamentele cu administrare parenterală în doze variabile (de exemplu, în funcție de greutate) conținutul de sodiu poate fi exprimat în mg per flacon. Text propus pentru RCP: "Acest medicament conține x mg sodiu pe <unitate dozată>echivalent cu y% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

		17 mmol (391 mg) în doza zilnică maximă	Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie zilnic de <Z> sau mai mult <unitate dozată> pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.	Acest lucru se aplică numai medicamentelor pentru care doza prescrisă permite ca medicamentul să fie utilizat zilnic timp de peste o lună sau să se utilizeze repetat mai mult de 2 zile pe săptămână. 17 mmol (391 mg) este de aproximativ 20% din consumul maxim admis de alcool zilnic de 2 g de sodiu recomandat de OMS și se consideră că reprezintă sodiu "crescut". Acest lucru este, de asemenea, relevant pentru copii, la care aportul zilnic maxim este considerat proporțional cu adulții și pe baza cerințelor energetice. <Dozele de Z> reflectă cel mai mic număr de unități dozate pentru care se atinge/depășește pragul de 17 mmol (391 mg) de sodiu. Se rotunjește până la cel mai apropiat număr întreg. Pentru informațiile din RCP, vă rugăm să luați în considerare recomandarea PRAC: "1.3. Medicamente efervescente, dispersabile și solubile care conțin sodiu - evenimente cardiovasculare "(EMA/PRAC/234960/2015).

Sorbitol (E 420) Actualizare în **09/10/2017**	Orală, parenterală	Zero	Acest medicament conține x mg sorbitol per fiecare <doză> <unitate de volum> <care este echivalent cu x mg/<masă> <volum>.	Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) și ingestie alimentară de fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare. Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.
	Intravenoasă (I.V.)	Zero	Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să vi se adminstreze acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza fructoza, ceea ce poate determina efecte grave. Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece pot prezenta stare de rău, vărsături sau pot avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.	Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar. Sugarii și copii mici (cu vârsta sub 2 ani) nu pot fi încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză. Medicamentele (conținând fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie contraindicate la această populație, cu excepția cazului în care este imperios necesar clinic și nu sunt disponibile alte alternative. O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranță ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.

	Orală, parenterală (alta decât I.V.)	5 mg/kg şi zi	Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v- a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveţi intoleranță la anumite glucide sau aşi fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară nu poate metaboliza fructoza, spuneți medicului dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați acest medicament.	Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze/să ia acest medicament.
	Orală	140 mg/kg şi zi	Sorbitolul poate determina discomfort gastrointestinal şi efect laxativ uşor.	
Sulfiţi, inclusiv metabisulfiţi, de exemplu: dioxid de sulf (E220), sulfit de sodiu (E221), disulfit de sodiu (E222), metabisulfit de sodiu (E223), metabisulfit de potasiu (E224), disulfit de potasiu (E228).	Orală Parenterală Inhalatorie	Zero	Poate provoca rar reacţii de hipersensibilitate grave şi bronhospasm.	
Ulei de arahide	Toate căile de administrare	Zero	<Medicamentul> conţine ulei de arahide. Dacă sunteţi alergic la arahide sau soia, nu utilizaţi acest medicament.	Uleiul purificat de arahide poate conţine proteine din arahide. Monografia din Farmacopeea Europeană nu conţine un test pentru determinarea proteinelor reziduale. RCP: contraindicaţie
Ulei de bergamot (conținând bergapten)	Topică	Zero	Poate creşte sensibilitatea la acţiunea radiaţiilor UV (lumină naturală şi artificială).	Menţiunea nu este necesară dacă se demonstrează că bergaptenul este absent din compoziţia uleiului.
Ulei de ricin polioxil şi ulei de ricin polioxil hidrogenat	Parenterală	Zero	Poate provoca reacţii alergice severe.	
	Orală	Zero	Poate provoca disconfort la nivelul stomacului şi diaree.	
	Topică	Zero	Poate provoca reacţii adverse la nivelul pielii.	
Ulei de soia Ulei de soia hidrogenat	Toate căile de administrare	Zero	<Medicamentul> conţine ulei de soia. Dacă aveţi alergie la arahide sau soia nu utilizaţi acest medicament.	Menţiunea este echivalentă cu cea pentru uleiul de arahide. RCP: contraindicaţie.
Ulei de susan	Toate căile de	Zero	Rar, poate provoca reacţii alergice severe.	

	administrare			
Xilitol (E 967)	Orală	10 g	Poate avea efect laxativ uşor. Conţinutul caloric este de 2,4 kcal/g xilitol.	
Sucroză (Zahăr)	Orală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză, sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.
		5 g	Conţine X g zahăr/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii cu diabet zaharat.	
	Lichide orale, pastile de supt şi comprimate masticabile	Zero	Poate dăuna dinţilor.	Informaţia trebuie inclusă numai dacă medicamentul este indicat pentru utilizare pe termen îndelungat, de exemplu 2 săptămâni sau mai mult.
Zahăr invertit	Orală	Zero	Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat ca aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.	Propunere RCP: Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la fructoză sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
		5 g	Conţine X g amestec de fructoză şi glucoză/doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii cu diabet zaharat.	
	Lichide orale, pastile de supt şi comprimate masticabile	Zero	Poate dăuna dinţilor.	Informaţia trebuie inclusă numai dacă medicamentul este indicat pentru utilizare pe termen îndelungat, de exemplu 2 săptămâni sau mai mult.

Note explicative privind structura anexei la ghid, referitoare la excipienţi şi informaţia care trebuie menţionată în prospect:

„Numele”
În această rubrică se scrie numele excipientului utilizând DCI-ul sau, atunci când este posibil, numele din Farmacopeea Europeană, incluzând un număr E de referinţă, atunci când este relevant.

„Calea de administrare”
Această rubrică este necesară, deoarece informaţia poate depinde de calea de administrare, de exemplu pentru clorura de benzalconiu, informaţia legată de bronhospasm este relevantă numai pentru calea respiratorie.

„Valoarea prag”
Se acceptă faptul că excipienţii pot prezenta efect peste o anumită „doză”.
Cu excepţia cazurilor în care se menţionează altfel, valorile prag sunt exprimate ca doze zilnice maxime ale excipientului în cauză, ca parte componentă a medicamentului.
Valoarea prag este valoarea egală cu sau peste care este necesară furnizarea informaţiei declarate.
O valoare prag „zero” înseamnă că este necesară declararea informaţiei în toate cazurile de prezenţă a excipientului în compoziţia medicamentului.

„Informaţia menţionată în prospect”
Informaţia este prezentată în prospect într-o formă simplă, în termeni clari şi uşor de înţeles de către pacient. Textul se referă frecvent la termenul „per doză” care înseamnă doza medicamentului.
Deoarece dozele pot varia în mare măsură, solicitanţii trebuie să aibă în vedere doza maximă pentru o dată a medicamentului, aşa cum este definită în RCP, la punctul 4.2. Din acest motiv, informaţia conţine uneori expresia „până la x mg per doză”, de exemplu.
În cazul în care forma farmaceutică este solidă, de exemplu comprimate, capsule, supozitoare, pulbere în plic, este preferabilă referirea la cantitatea per comprimat, capsulă etc.

„Comentarii”
Textul din această rubrică nu este destinat pacientului.
Acesta este rezervat oferirii de informaţii suplimentare pentru solicitanţi şi ANMDM cu privire la textul din rubrica precedentă.
În unele cazuri, aceste comentarii pot să apară în RCP sub formă de contraindicaţii, exprimate într-un stil adecvat.

Addendum: Lista Uniunii Europene de alergeni conţinuţi în arome, care necesită declarare pe eticheta produselor cosmetice şi detergenţilor

Substanţa	Numărul CAS
3-Metil-4-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexen-1-il)-3-buten-2-ona	127-51-5
Aldehida amilcinamica	122-40-7
Alcool amilcinamilic	101-85-9
Alcool anisic	105-13-5
Alcool benzilic	100-51-6
Benzoat de benzil	120-51-4
Cinamat de benzil	103-41-3
Salicilat de benzil	118-58-1
Aldehida cinamica	104-55-2
Alcool cinamilic	104-54-1
Citral	5392-40-5
Citronelol	106-22-9
Cumarina	91-64-5
d-Limonen	5989-27-5
Eugenol	97-53-0
Farnesol	4602-84-0
Geraniol	106-24-1
Aldehida hexilcinamica	101-86-0
Hidroxicitronelal	107-75-5
Hidroximetilpentilciclohexencarboxialdehida	31906-04-4
Izoeugenol	97-54-1
Lilial	80-54-6
Linalool	78-70-6
Metil heptin carbonat	111-12-6
Lichen de prun	90028-68-5
Muschi (de copac)	90028-67-4

HOTĂRÂREA

Nr. 4/19.12.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Bilobil 40 mg capsule Bilobil Forte 80 mg capsule Bilobil Intens 120 mg capsule (Ginkgo Biloba)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 19.12.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru **Bilobil 40 mg capsule, Bilobil Forte 80 mg, Bilobil Intens 120 mg capsule (Ginkgo Biloba)**, deținător autorizație de punere pe piață: KRKA, d.d. Novo Nesto Slovenia, în următoarele condiții:

1. restricționarea indicațiilor la:
   -deficit de memorie, tulburări de concentrare,
   -scăderea capacității intelectuale la vârstnici,
   -stare emoțională depresivă.
2. schimbarea denumirii comerciale.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 5/19.12.2017
referitoare la aprobarea cererii de schimbare a statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentului Diosmina Remedia 600 mg comprimate filmate (diosminum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 19.12.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic – Se aprobă cererea de schimbare a statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentul **Diosmină Remedia 600 mg, comprimate filmate (diosminum)**, deținător autorizație de punere pe piață **Laboratoires Innothera**.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 6/19.12.2017
referitoare la aprobarea schimbării statutului în ceea ce privește clasificarea pentru eliberare a medicamentelor Fucidin 20 mg/g, cremă și Fucidin 20 mg/g, unguent (acidum fusidicum)

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 19.12.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic –Se aprobă schimbarea statutului pentru eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentele **Fucidin 20 mg/g, crema și Fucidin 20 mg/g, unguent (acidum fusidicum)**, deținător autorizație de punere pe piață: LEO Pharma A/S în următoarele condiții:

1. restricționarea indicațiilor la:
-plăgi infectate,
-furuncule,
-foliculită.

2. schimbarea denumirii comerciale.

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

HOTĂRÂREA

Nr. 7/19.12.2017
referitoare la aprobarea Ghidului privind redactarea autorizaţiei de punere pe piaţă şi a anexelor acesteia

Consiliul ştiinţific al Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătăţii nr. 104/09.02.2017, întrunit la convocarea preşedintelui ANMDM în şedinţa ordinară din 19.12.2017, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, cu modificările şi completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Ghidul privind redactarea autorizaţiei de punere pe piaţă şi a anexelor acesteia, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează HCS NR. 21/03.09.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind redactarea autorizaţiei de punere pe piaţă şi a anexelor acesteia

PREŞEDINTELE
Consiliului ştiinţific
al Agenţiei Naţionale a Medicamentului
şi a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Anca-Dana Buzoianu

ANEXA I
HCS nr. 7/19.12.2017

Ghid privind redactarea autorizaţiei de punere pe piaţă şi a anexelor autorizaţiei de punere pe piaţă

Art. 1. – (1) Prezentul Ghid este elaborat în conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, Titlul XVIII – Medicamentul (numită în continuare Lege) care transpune Directiva 2001/83/CE modificată;

(2) Ghidul se aplică medicamentelor autorizate de punere pe piaţă în România prin procedură naţională, descentralizată sau de recunoaştere mutuală.

Art. 2. – Conform art. 704 din Lege care transpune art. 6. din Directiva 2001/83/CE, nici un medicament nu poate fi pus pe piaţă în România fără o autorizaţie de punere pe piaţă emisă de către Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) sau Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA).

Art. 3. – Prezentul ghid oferă recomandări privind redactarea autorizaţiei de punere pe piaţă (APP) şi a anexelor autorizaţiei de punere pe piaţă, înlocuind normele anterioare privind acestea pentru medicamentele autorizate de ANMDM prin procedură naţională, descentralizată sau de recunoaştere mutuală.

Art. 4. – La secţiunea referitoare la baza legală a autorizaţiei de punere pe piaţă, se va selecta după caz o combinaţie a următoarelor baze legale: <art. 704 alin. (1), <art. 706 alin. (4)>, <art. 708 alin. (1) şi (2)>, <art. 708 alin. (3)>, <art. 708 alin. (4)>, <art. 709>, <art. 710>, <art. 711>, <art. 714>, <art. 718>, <art. 732>, <art. 738 alin. (2)>, <art. 738 alin. (4)>, <art. 743 alin. (2)>, <art. 743 alin. (3)> sau <art. 743 alin (4)>.

Art. 5. – (1) Conform art. 738. alin. (2) din Lege, o autorizaţie de punere pe piaţă este valabilă pentru 5 ani;

(2) În autorizaţia de punere pe piaţă se va face următoarea menţiune „Această autorizaţie de punere pe piaţă are o valabilitate de 5 ani de la data emiterii”.

Art. 6. – (1) Conform art. 738. alin. (4) din Lege, odată reînnoită, autorizaţia de punere pe piaţă este valabilă pe o perioadă nelimitată, caz în care în autorizaţia de punere pe piaţă nu se va face nicio menţiune în legătură cu valabilitatea autorizaţiei de punere pe piaţă;

(2) Conform art. 738 (2) din Lege, în cazul în care ANMDM decide, din raţiuni justificate legate de farmacovigilenţă, inclusiv de expunerea unui număr insuficient de pacienţi la medicamentul respectiv, să recurgă la o reînnoire suplimentară pe o perioadă de 5 ani, în autorizaţia de punere pe piaţă se menţionează faptul că aceasta are valabilitate de 5 ani.

Art. 7. – (1) La rubrica „Denumire de autorizare” se înscrie denumirea comercială a medicamentului care include şi concentraţia şi forma farmaceutică;

(2) În baza art. 699, pct. 22 din Lege, denumirea comercială a medicamentului poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea altui medicament, ori o denumire comună internaţională sau denumire ştiinţifică, însoţită de marca sau numele deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă;

(3) În denumirea comercială a unui medicament, substanța activă se va exprima în limba română;

(4) În denumirea comercială a unui medicament se pot menționa maximum trei substanțe active exprimate prin denumirile comune internaționale, despărțite prin „ / „;

(5) În cazul medicamentelor cu mai multe substanțe active, denumirea comercială va fi una inventată;

(6) Acceptarea unei mărci se va face cu includerea certificatului eliberat de OSIM sau organe similare internaţionale în documentația medicamentului și angajamentul deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) de a respecta condițiile și termenul de valabilitate al certificatului;

(7) Acceptarea denumirii comerciale a unui medicament este supusă reglementărilor naționale în vigoare;

(8) Concentraţia se va exprima conform „Ghidului privind exprimarea concentraţiei în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman” aprobat prin Hotărârea Consiliului Ştiinţific nr. 11/07.06.2010;

(9) În cazul medicamentelor cu mai multe substanțe active, concentrațiile vor fi urmate de unitatea/țile de măsură și vor fi despărțite prin „/”; de exemplu: x mg/y mg;

(10) Nu se înscrie simbolul de marcă înregistrată, ®, TM, în denumirea inventată a unui medicament;

(11) Forma farmaceutică va fi denumită în acord cu Reglementările în vigoare privind versiunea în limba română a termenilor standard adoptaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru formele farmaceutice, căile de administrare, sistemele de închidere şi dispozitivele de administrare.

Art. 8. – (1) La rubrica „Compoziţie” din autorizaţia de punere pe piaţă se înscriu: substanţa(ele) activă(e) în termeni calitativi şi cantitativi şi excipientul(ţii) în termeni calitativi exprimați in limba romană;

(2) Cantitatea de substanţă activă se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcţie de tipul formei farmaceutice;

(3) Pentru substanţa(ele) activă(e) sub formă de sare, ester, sub forma hidratată etc, se înscrie cantitatea din substanţa respectivă şi echivalentul în bază anhidră;

(4) Componentele se înscriu utilizând denumirea comună internaţională recomandată de OMS sau denumirea ştiinţifică conform Farmacopeii Europene sau unei farmacopei internaţionale în care este oficializată componenta respectivă (modul de înscriere a denumirii componentelor va respecta ordinea menţionată);

(5) Pentru excipienţi se va ține seama de prevederile din Farmacopeea Europeană sau Farmacopeea Română, după caz;

(6) Pentru anumiţi excipienţi se admite adăugarea denumirii comerciale, alături de denumirea ştiinţifică;

(7) Pentru amestecuri de excipienți (de exemplu filme de acoperire, straturi de susținere pentru plasturi), se acceptă denumirea comercială în compoziție însoțită de exprimarea fiecărui component în termenii Farmacopeii Europene.

Art. 9. – La rubrica „Deținător al autorizației de punere pe piață” se înscrie numele complet al deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi adresa completă, conform datelor declarate în dosarul de autorizare/reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă.

Art. 10. – La rubrica „Fabricant/Fabricanţi” din autorizaţia de punere pe piaţă se menţionează numele şi adresa fabricantului/fabricanţilor responsabil/responsabili cu eliberarea seriei medicamentului, conform datelor declarate în dosarul de autorizare/reînnoire a autorizaţiei de punere pe piaţă.

Art. 11. - La rubrica „Clasificare ATC” se menţionează codul ATC (anatomic-terapeutic-chimic) până la nivelul 5 (substanţa chimică), în cazul în care este posibil, din Indexul ATC în vigoare, elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS).

Art. 12. – (1) La rubrica „Mod de eliberare” se bifează căsuţa corespunzătoare modului de eliberare a medicamentului;

(2) – O autorizaţie de punere pe piaţă a unui medicament specifică un singur tip de clasificare pentru eliberare, cu alte cuvinte fie „cu prescripţie medicală”, fie „fără prescripţie medicală”.

Art. 13. - La rubrica „Ambalaj” trebuie incluse informaţii privitoare la ambalajul primar (tipul de ambalaj, natura materialului, sistemul de închidere), ambalajul intermediar, ambalajul secundar, dispozitivul/dispozitivele de administrare incluse şi mărimea ambalajului.

a) De exemplu:

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

b) De exemplu:

Cutie cu un flacon din sticlă brună prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conţinând 100 ml sirop şi o seringă pentru administrare orală.

Art. 14. - La rubrica „Termen de valabilitate” se indică termenul de valabilitate al medicamentului după ambalarea pentru comercializare (precizat în ani sau în luni, în cazul în care nu este posibil de precizat termenul de valabilitate în ani) şi, dacă este cazul, termenul de valabilitate după prima deschidere.

Art. 15. – (1) La rubrica „Condiţii de păstrare” trebuie precizate condiţiile de păstrare a medicamentului după ambalarea pentru comercializare şi, dacă este cazul, după prima deschidere a ambalajului;

(2) În autorizaţia de punere pe piaţă trebuie menţionate condiţiile de păstrare ca rezultat al evaluării studiilor de stabilitate efectuate pe produsul finit, fără să fie obligatorie menţionarea altor declaraţii de păstrare specifice, relevante pentru prospect şi eticheta medicamentului.

Art. 16. – (1) La rubrica „Alte condiţii şi cerinţe ale autorizaţiei de punere pe piaţă/Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa”, se va menţiona cerinţa privind depunerea Rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa;

(2) Dacă substanţa activă sau combinaţia de substanţe active se regăseşte în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 838 alin. (7) din Lege, la această rubrică se va regăsi numai primul paragraf din Anexa nr. II la prezenta hotărâre;

(3) În situaţia în care substanţa activă sau combinaţia de substanţe active nu se regăseşte în lista EURD, se va stabili o frecvenţă şi o dată de depunere a Rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, în conformitate cu art. 838, alin. (2) şi alin. (3) din Lege; la această rubrică se va regăsi numai al doilea paragraf din Anexa nr. II la prezenta hotărâre.

Art. 17. – La rubrica „Condiţii sau restricţii cu privire la utilizarea sigură şi eficace a medicamentului” se va face referire la Planul de management al riscului menţionat la lit. m) alin. (4) şi alin. (6) art. 706 din Lege şi la Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului, dacă acestea au fost stabilite.

Art. 18. – Rubrica „Obligaţii specifice pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare în cazul autorizării în condiţii excepţionale” va fi menţionată numai în situaţiile acordării autorizaţiei de punere pe piaţă în condiţii excepţionale, conform art. 732 din Lege.

Art. 19. – La rubrica „Rezumatul caracteristicilor produsului”, se va menţiona, în cazul efectuării studiilor conform Planurilor de investigaţie pediatrică, „Studiile pediatrice menţionate în Rezumatul caracteristicilor produsului la punctul 5.1 Proprietăţi farmacodinamice au fost efectuate în conformitate cu planul de investigaţie pediatrică agreat de Comitetul Pediatric (PDCO) al EMA”.

Art. 20. – Redactarea anexei 1 la autorizaţia de punere pe piaţă (prospect) se face conform art. 781 din Lege, care transpune art. 59 din Directiva 2001/83/CE, cu menţiunea că la rubrica „Fabricant” se înscriu date referitoare la numele şi adresa fabricantului(ţilor) responsabil(i) de eliberarea seriei produsului finit;

Art. 21. – Redactarea anexei 2 la autorizaţia de punere pe piaţă (rezumatul caracteristicilor produsului) se face conform art. 712 din Lege, care transpune art. 11 din Directiva 2001/83/CE.

Art. 22. – (1) Informaţiile menţionate în anexa 3 la autorizaţia de punere pe piaţă (Informaţii privind etichetarea) se referă la ambalajele secundare, intermediare şi primare ale medicamentelor; inscripţionarea ambalajelor secundare, intermediare şi primare se face conform art. 774, respectiv art. 775 şi art. 776 din Lege, care transpun art. 54, respectiv art. 55 din Directiva 2001/83/CE;

(2) În cazul în care denumirea comercială este compusă din denumirea comună internaţională sau denumirea ştiinţifică, pentru substanţa activă se va înscrie denumirea în limba română; excepţie fac ambalajele pentru care s-a aprobat inscripţionarea în mai multe limbi, pentru care se poate accepta denumirea comună internaţională (DCI) în limba engleză; de exemplu se va scrie „simvastatin” şi nu „simvastatină”;

(3) În anexa 3 la autorizaţia de punere pe piaţă trebuie incluse precizări privind ambalajul primar (de exemplu, blister, etichetă de flacon), ambalajul intermediar (de exemplu, plic) şi ambalajul secundar (de exemplu: cutie);

(4) Pentru medicamentele eliberate pe bază de prescripţie medicală trebuie menţionată subcategoria de prescripţie medicală conform Ordinului Ministrului Sănătății Nr. 1602 din 31 decembrie 2010;

(5) Pe ambalajele secundare, intermediare și primare poate apărea marca/sigla deținătorului autorizației de punere pe piață.

Art. 23 – (1) În cazul medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală, emiterea APP-ului și a prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea (anexe APP) se face cu toate mărimile de ambalaj aprobate la sfârșitul procedurii europene; ca urmare, solicitanții corelează informațiile din cererea de autorizare cu documentația de la sfârșitul procedurii;

(2) În cazul medicamentelor care se eliberează fără prescripție medicală, emiterea APP-ului și a prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea (anexe la APP) se face cu mărimile de ambalaj stabilite conform art. II din HCS 1/24.10.2017; introducerea ulterioară a altor mărimi de ambalaj aprobate la sfârșitul procedurii europene nu este posibilă în România.

Art. 24. – (1) Modelele prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului şi informaţiilor privind etichetarea (anexe la APP) trebuie să fie în conformitate cu normele europene în vigoare (QRD – Revizuirea calitativă a documentelor) și se actualizează imediat după adoptarea modelelor europene actualizate;

(2) Modelele prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului şi informaţiilor privind etichetarea se publică pe site-ul ANMDM: https://www.anm.ro/ ; ele nu fac parte din Anexa II a Hotărârii Consiliului Ştiinţific.

Art. 25. – (1) În anexa 4 la autorizaţia de punere pe piaţă „Date privind compoziţia calitativă şi cantitativă a medicamentului” se înscriu substanţa(ele) activă(e) şi excipientul(ţii) în termeni calitativi şi cantitativi şi se descrie aspectul medicamentului autorizat;

(2) Înscrierea cantităţilor componentelor se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcţie de tipul formei farmaceutice, de exemplu:

- compoziţie calitativă şi cantitativă pentru un comprimat (mg)
- compoziţie calitativă şi cantitativă pentru 5 ml suspensie orală (mg/5 ml)
- compoziţie calitativă şi cantitativă pentru 1 g unguent (mg/g)
- compoziţie calitativă şi cantitativă pentru 1000 ml soluţie perfuzabilă (g/1000 ml);

(3) Se va preciza supradozarea substanţei/substanţelor active din compoziţia medicamentului, atunci când este cazul;

(4) Atunci când este cazul, se înscriu şi componentele utilizate în scop tehnologic, cu explicaţia (asterisc) „se elimină în timpul fabricaţiei, nu se regăseşte/regăsesc în produsul finit”;

(5) La redactarea anexei 4 la autorizaţia de punere pe piaţă „Date privind compoziţia calitativă şi cantitativă a medicamentului”, se vor respecta cerinţele menţionate în prezenta anexă;

(6) La rubrica „Descrierea medicamentului autorizat” din anexa 4, se va descrie aspectul medicamentului (culoare, marcaje, aspectul medicamentului înainte de reconstituire etc.); de asemenea, se vor furniza informaţii cu privire la dimensiunea reală a unei formulări solide orale, ca în exemplul următor:

„Comprimat

Comprimate rotunde, plate, cu margini teşite, de culoare albă, cu diametrul de 5 mm, marcate cu „100” pe una dintre feţe”

Art. 26. – (1) În anexa 5 la autorizaţia de punere pe piaţă „Date privind fabricaţia medicamentului” trebuie să fie menţionate informaţii cu privire la toţi fabricanţii implicaţi în procesul de fabricaţie a produsului finit, inclusiv la fabricantul/fabricanţii substanţei/substanţelor active;

(2) Dacă în procesul de fabricaţie a unui medicament este implicat un singur fabricant în totalitatea procesului de fabricaţie/eliberarea seriei, în anexa 5 la autorizaţia de punere pe piaţă se va înscrie numele acelui fabricant, urmat de adresa locului de fabricaţie;

(3) Dacă în procesul de fabricaţie a unui medicament sunt implicaţi mai mulţi fabricanţi, în anexa 5 la autorizaţia de punere pe piaţă se vor înscrie numele tuturor fabricanţilor implicaţi, cu specificarea adresei locului de fabricaţie şi cu indicarea operaţiunilor efectuate (obţinerea substanţei/substanţelor active, produsului vrac, ambalarea primară, ambalarea secundară, testarea seriilor, eliberarea seriilor).

Art. 27. – Numărul autorizaţiei de punere pe piaţă se compune din 3 grupuri de cifre, care reprezintă:

- numărul autorizaţiei de punere pe piaţă;
- anul emiterii autorizaţiei de punere pe piaţă;
- numărul corespunzător mărimilor de ambalaj şi/sau formelor de prezentare autorizate, codificate 01-02…

Art. 28. – Forma farmaceutică, ambalajul primar, sistemul de închidere şi dispozitivul de administrare vor fi denumite în acord cu Reglementările în vigoare privind versiunea în limba română a termenilor standard adoptaţi de Comisia Farmacopeii Europene pentru formele farmaceutice, căile de administrare, sistemele de închidere şi dispozitivelor de administrare.

Art. 29. – Modelul de APP împreună cu Anexele 4 şi 5 sunt incluse în Anexa II a Hotărârii Consiliului Ştiinţific.

ANEXA II
HCS nr. 7/19.12.2017

AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ

Agenţia Naţională a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale, înfiinţată în baza OUG 72/2010 privind reorganizarea unor instituţii din domeniul sanitar, precum şi pentru modificarea unor acte normative din domeniul sănătăţii, în baza art. 4 alin. 2 lit. b) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea şi funcţionarea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale, în baza Art. 704, alin. (1) şi <art. 706 alin. (4)>, <art. 708 alin. (1) şi (2)>, <art. 708 alin. (3)>, <art. 708 alin. (4)>, <art. 709>, <art. 710>, <art. 711>, <art. 714>, <art. 718>, <art. 732>, <art. 738 alin. (2), <art. 738 alin. (4)>, <art. 743 alin. (2)>, <art. 743 alin. (3)> sau <art. 743 alin (4)> din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, Titlul XVIII Medicamentul şi în baza documentaţiei prezentate, decide autorizarea în România a medicamentului:

Denumire de autorizare

{Denumirea medicamentului, concentraţia, forma farmaceutică}

Compoziţie

{Se înscriu: substanţa(ele) activă(e) în termeni calitativi şi cantitativi şi excipientul(ţii) în termeni calitativi}
{Cantitatea de substanţă activă se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcţie de tipul formei farmaceutice}

Deţinător al autorizaţiei de punere pe piaţă

{Numele şi adresa complete}

Fabricant/Fabricanţi responsabil/responsabili de eliberarea seriei de produs finit

{Numele şi adresa complete}

Clasificare ATC

{Codul ATC (anatomic-terapeutic-chimic) până la nivelul 5 (substanţa chimică), în cazul în care este posibil}

Mod de eliberare

<☑ **cu prescripţie medicală**
☐ fără prescripţie medicală>

sau

<☐ cu prescripţie medicală
☑ **fără prescripţie medicală**}>

Ambalaj

{Ambalajul primar (tipul de ambalaj, natura materialului, sistemul de închidere şi de administrare, mărimea ambalajului) şi ambalajul secundar}

Termen de valabilitate

{Termenul de valabilitate a medicamentului după ambalarea pentru comercializare exprimat X luni/an/ani}
{Termenul de valabilitate după prima deschidere}

Condiţii de păstrare

{Condiţiile de păstrare a medicamentului după ambalarea pentru comercializare}
{Condiţiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere a ambalajului}

Alte condiţii şi cerinţe ale autorizaţiei de punere pe piaţă

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa**

Cerinţele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată în Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, republicată, articolul 838, alin. (7), şi orice actualizări ulterioare ale acesteia, publicată pe portalul web european privind medicamentele.

sau

- Raportul periodic actualizat privind siguranţa pentru acest medicament va fi depus cu o frecvenţă de <luni/ani> în conformitate cu art. 838, alin. (2) şi alin. (3) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată.
- DAPP are obligația să monitorizeze periodic lista de date de referință şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 838 alin. (7) din Legea 95/2006, pentru a verifica dacă substanța sau combinația de substanțe a fost introdusă în această listă.

Condiţii sau restricţii cu privire la utilizarea sigură şi eficace a medicamentului
Plan de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare, detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă, şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Obligații specifice pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare în cazul autorizării în condiții excepționale

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 732 alin. (1), (2) din Legea 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare

Prospect

Conform Anexei 1 publicată pe site-ul ANMDM: https://www.anm.ro/

Rezumatul caracteristicilor produsului

Conform Anexei 2 publicată pe site-ul ANMDM: https://www.anm.ro/

<Studiile pediatrice menţionate în Rezumatul caracteristicilor produsului la au fost efectuate în conformitate cu planul de investigaţie pediatrică agreat de Comitetul Pediatric (PDCO) al EMA>

Informaţii privind etichetarea

Conform Anexei 3 publicată pe site-ul ANMDM: https://www.anm.ro/

Date privind compoziţia calitativă şi cantitativă a medicamentului

Conform Anexei 4

Date privind fabricaţia medicamentului

Conform Anexei 5

Numărul autorizaţiei de punere pe piaţă

{NNNN/AAAA/01-02-..... }

Orice modificare a datelor din autorizaţia de punere pe piaţă şi din anexe sau a datelor din documentaţia de autorizare trebuie să fie adusă la cunoştinţa Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu legislaţia în vigoare.

<Această autorizaţie de punere pe piaţă are o valabilitate de 5 ani de la data emiterii.>

PREŞEDINTE

{ZZ.LL.AAAA}

AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-....	*Anexa 4*
Date privind compoziţia calitativă şi cantitativă a medicamentului	

{Denumirea medicamentului concentraţia forma farmaceutică}
{substanţa/substanţele active}

Compoziţie calitativă şi cantitativă

{Se înscriu: substanţa(ele) activă(e) şi excipientul(ţii) în termeni calitativi şi cantitativi}
{Cantitatea de substanţă activă se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcţie de tipul formei farmaceutice}
{Se înscriu şi componentele utilizate în scop tehnologic, cu explicaţia (asterisc) „se elimină în timpul fabricaţiei, nu se regăseşte/regăsesc în produsul finit”}

Descrierea medicamentului autorizat

{Descrierea aspectului medicamentului (culoare, marcaje, aspectul medicamentului înainte de reconstituire etc.), cuprinzând şi informaţii cu privire la dimensiunea reală a unei formulări solide orale}

AUTORIZAŢIE DE PUNERE PE PIAŢĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-.....	*Anexa 5*
	Date privind fabricaţia medicamentului

{DENUMIREA MEDICAMENTULUI concentraţia forma farmaceutică}
{substanţa/substanţele active}

Fabricantul/Fabricanţii substanţei/substanţelor active

{Numele şi adresa complete}

<Fabricantul/Fabricanţii implicat/implicaţi în fabricaţia produsului vrac>

<Fabricantul/Fabricanţii implicat/implicaţi în ambalarea <primară> <şi> <secundară>

<Fabricantul/Fabricanţii implicat/implicaţi în testarea seriei>

<Fabricantul/fabricanţii implicat/implicaţi în eliberarea seriei produsului finit>

{Numele şi adresa complete}

Lista seriilor de medicamente retrase în trimestrul IV 2017

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutica	Conc.	DCI	Producator/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Actiune propusa	Data retragerii
1	EGOLANZA 15 mg	comprimate filmate	15 mg	olanzapina	Egis Pharmaceuticals PLC Ungaria	toate seriile cu APP nr. 2828/2010/01	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM a schimbarii APP (25.09.2015)	Retragere voluntara si distrugere	26.10.2017
2	EGOLANZA 20 mg	comprimate filmate	20 mg	olanzapina	Egis Pharmaceuticals PLC Ungaria	toate seriile cu APP nr. 2829/2010/01	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM a schimbarii APP (25.09.2015)	Retragere voluntara si distrugere	26.10.2017
3	FLERADAY 500 mg	comprimate filmate	500 mg	levofloxacina	Dr. Reddy's Laboratories Ltd Marea Britanie/Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL	C700180	produs retras ca urmare a eliberarii eronate de la nivelul antrepozitului vamal catre un distribuitor angro a unei cantitati de 2100 cutii fara certificat de eliberare al seriei semnat de persoana calificata	Retragere voluntara si distrugere	26.10.2017
4	SCOBUTIL 10 mg	comprimate	10 mg	bromura de butilscopola-moniu	Takeda Pharma SP. Z.O.O. Polonia/ Takeda GmbH Germania	347402, 364334, 364333, 328924, 321441, 320405, 300186	produs pentru care s-a obtinut un rezultat in afara specificatiei in timpul studiilor de stabilitate in ceea ce priveste uniformitatea substantei active la nivel de comprimat pentru una din serii, celelalte serii fiind retrase, ca masura de precautie	Retragere voluntara si distrugere	26.10.2017

5	CLORURA DE POTASIU 74,56 mg/ml	concentrat pentru solutie perfuzabila	74,56 mg/ml	clorura de potasiu	B.Braun Melsungen AG Germania	144648091, 150558091, 151718091, 152648091, 153868091	serii de produs pentru care s-a observat posibila formare de particule in stadii incipiente in concentratul pentru solutii perfuzabile	Retragere voluntara si distrugere	27.10.2017
6	OMEPRAZOL LPH 20 mg	capsule gastro-rezistente	20 mg	omeprazol	Labormed Pharma S.A.	7010160131, 5110231179, 5110241180, 5110251181, 5110261182, 5110271183, 5110281184, 5110291185, 5110301301, 5110311302, 5110321303, 5120331304, 5120341305, 5120351306, 5120361307, 5120371308, 5120381309, 5120391310, 6010010079, 6010020080, 6010030081, 6010040082, 6010050083, 6010060084, 6020100248, 6020110249, 6020120250, 6020130260, 6020140261, 6020150262, 6020160263, 6050170610, 6050180611, 6050190612,	produs pentru care s-a obtinut un rezultat neconform pentru parametrul "dizolvare" la una din serii in timpul studiilor de stabilitate, celelalte serii fiind retrase, ca masura de precautie	Retragere voluntara si distrugere	27.10.2017

						6050200613, 6050210614, 6050220615, 6050230616, 6050240617, 6050250618, 6050260619, 6060270813, 6060280814, 6060290815, 6060300816, 6080310840, 6080320841, 6080330842, 6080340843, 6080350858, 6080360865, 6080370866, 6080380867, 6080390868, 6090401061, 6090411062, 6090421063, 6100431153, 6100441154, 6100451155, 6110461341, 6110471342, 6110481343, 6110491344, 6110501345, 6110511346, 6110521347, 6110531348 6110541349, 6110551350, 6110561351, 6120571461, 6120581462, 6120591463,			

						6120601464, 6120611465, 6120621466, 6120631467, 6120641468, 6120651521, 6120661522, 7010010085, 7010020086, 7010030087, 7010040088, 7010050089, 7010060090, 7010070091, 7010080092, 7010090093, 7010100107, 7010110108, 7010120109, 7010130110, 7010140129, 7010150130.			
7	VIBROCIL DUO 0,5 mg/ml+ 0,6 mg/ml	spray nazal solutie	0.5 mg/ml + 0,6 mg/ml	xylometazolina + ipratropiu	Novartis Consumer Health GmbH Germania/ GSK Consumer Healthcare SRL Romania	T02622B, T03602D	produs pentru care a expirat termenul de 1 an (prevazut de OMS nr. 1810/2006) dupa aprobarea de catre ANMDM a modificarilor la APP din 21.10.2016	Retragere voluntara si distrugere	31.10.2017
8	ALPRAZOLAM 0,25 mg	comprimate	0,25 mg	alprazolam	Labormed Pharma S.A.	4070060711, 4070070712, 4090080898, 4070069023, 4070079024, 4090089029, 5010010063, 5010020064, 5020030192, 5030040315,	produs pentru care s-au obtinut rezultate in afara specificatiei la parametrii "impuritate individuala" si "impuritati totale" la finalul perioadei de vlabiltate pentru anumite serii, celelalte serii fiind retrase, ca masura de precautie	Retragere voluntara si distrugere	20.11.2017

						5050050533, 5080060670, 5080070791, 5090080942, 5100091081, 5100101082, 6010010074, 6010020118, 6020030191, 6040040424, 6040050425, 6040060521, 6040070522, 6050090657, 6050100693, 6090111057, 6090121059, 6090131060, 6100141130, 6100151131, 6110161352, 6110171353, 6110181354, 6110191419, 6120201436, 7010010007, 7010020008, 7010030009, 7040040520, 7040050521, 7040060435, 7040070485, 7040080486, 7050090572, 7050100573, 7050110574, 7050120649			
9	ALPRAZOLAM 0,50 mg	comprimate	0,50 mg	alprazolam	Labormed Pharma S.A.	4070070713, 4070080714, 4070090725,	produs pentru care s-au obtinut rezultate in afara specificatiei la parametrii	Retragere voluntara si distrugere	20.11.2017

						4070079025, 4070089026, 4070099027, 4120151356, 5010010065, 5010020066, 5030030316, 5030040317, 5050050534, 5050060535, 5080070671, 5080080672, 5080090792, 5080100793, 5090110943, 5100121083, 5100131084, 5100141085, 6010010075, 6010020076, 6010030119, 6020040192, 6020050193, 6040060426, 6040070427, 6040080431, 6040090523, 6040100524, 6040110525, 6050120658, 6050130694, 6050140695, 6090151064, 6090161065, 6100171132, 6100181133, 6100191134, 6110201360, 6110211361, 6110221362,	"impuritate individuala" si "impuritati totale" la finalul perioadei de vlabiltate pentru anumite serii, celelalte serii fiind retrase ca masura de precautie		

						6110231420, 6110241421, 6120251437, 7010010010, 7010020011, 7010030012, 7010040013, 7010050014, 7010060015, 7040070454, 7040080455, 7040090456, 7040100487, 7040110488, 7040120489, 7050130580, 7050140581, 7050150582, 7050160583, 7050170584, 7050180585, 7050190648, 7080200781			
10	THERAFLU MAX RACEALA SI TUSE	pulbere pentru solutie orala	1000 mg/ 200 mg/ 12,2 mg	paracetamol, guaifenesina, fenilefrina	Novartis Consumer Health GmbH Germania/ GSK Consumer Healthcare SRL Romania	7EW0181, 7EW0182, 7EW0189, 7EW0208, 7EW0209, 7EW0214, 7EW0220, 7EW0221, 7GW0116, 7GW0157	posibila prezenta de particule metalice din otel inox in cateva ambalaje de produs finit	Retragere si distrugere	12.12.2017
11	URICOL 5 g	granule efervescente	5 g	combinatii	Pharco Impex ' 93 S.R.L.	toate seriile	produs pentru care cererea de reiinoire a APP a fost radiata in 08.2016	Retragere voluntara si distrugere	14.12.2017

12	PANADOL BABY 120 mg/ 5ml	suspensie orala	120 mg/ 5ml	paracetamol	Farmaclair Franta/GSK Consumer Healthcare Marea Britanie	P025 , P026 , P052 , P054 , P055 , P062 , P063, P064 , P087 , P088 , P089 , P090 , P091 , P109 , P110, P111, P112 , P113, P140 , P141 , P142 , P147, P148 , P149 , P150 , P181 , P182, P183, P198, P199 , P200 , R012 , R013, R015, R016, R017, R018	produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevazut de OMS nr. 279/2005) dupa aprobarea de catre ANMDM a modificarilor la APP din 24.09.2015	Retragere voluntara si distrugere	14.12.2017

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizaţiilor de punere pe piaţă primite de ANMDM în trim. III 2017

În trimestrul III 2017 s-au primit 203 cereri de autorizare de punere pe piaţă/reînnoire a autorizaţiei pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A01 – MEDICAMENTE PENTRU CAVITATEA BUCALA
A02 - MEDICAMENTE IN TRAT. TULBURARILOR PROVOCATE DE HIPERACIDITATE
A03 – MEDICAMENTE PENTRU TULBURARI GASTROINTESTINALE FUNCTIONALE
A09 – MEDICAMENTE PT. TRACTUL DIGESTIV, INCLUSIV ENZIME
A10 – MEDICAMENTE UTILIZATE IN DIABET
B01 – ANTITROMBOTICE
B05 – SUBSTITUENTI DE SINGE SI SOLUTII PERFUZABILE
C01 – TERAPIA CORDULUI
C02 - ANTIHIPERTENSIVE
C07 – MEDICAMENTE BETABLOCANTE
C08 – BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU
C09 – MEDICAMENTE ACTIVE PE SISTEMUL RENINA-ANGIOTENSINA
C10 – HIPOLIPEMIANTE
G02 – ALTE PREPARATE GINECOLOGICE
G03 – HORMONII SEXUALI SI MODULATORII SISTEMULUI GENITAL
G04 -. MEDICATIA APARATULUI URINAR
H01 – HORMONI HIPOFIZARI, HIPOTALAMICI SI ANALOGI
H05 – MEDICAMENTE PENTRU HOMEOSTAZIA CALCIULUI
J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC
J02 - ANTIMICOTICE DE UZ SISTEMIC
J05 - ANTIVIRALE DE UZ SISTEMIC
J06 – IMUNOSERURI SI IMUNOGLOBULINE
L01 – ANTINEOPLAZICE
L02 – TERAPIE ENDOCRINA
L04- IMUNOSUPRESOARE
M01 – MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE SI ANTIREUMATICE
M03 - MIORELAXANTE
M04 – SISTEMUL MUSCULO-SCHELETIC
M05 - MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL AFECTIUNILOR OSOASE
N02 - ANALGEZICE
N03 - ANTIEPILEPTICE
N05 - PSIHOLEPTICE
N06 - PSIHOANALEPTICE
R01 – MEDICAMENTE NAZALE
R03 – MEDICAMENTE PT. TRATAMENTUL BOLILOR OBSTRUCTIVE ALE CAILOR RESPIRATORII

R05 – MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL TUSEI
R06 – ANTIHISTAMINICE DE UZ SISTEMIC
S01 – MEDICAMENTE FOLOSITE IN OFTALMOLOGIE
V01 - ALERGENI
V08 – MEDII DE CONTRAST

Medicamente autorizate de punere pe piaţă de ANMDM în trim III 2017

DCI	Denumire Comerciala	Forma Farm.	Conc.	Firma Detiantoare	Tara Detinatoare	Nr. APP		
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR ARENA 200 mg	caps.	200mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	10147	2017	01
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR ARENA 400 mg	caps.	400mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	10148	2017	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASPIRIN 500 mg	compr.	500mg	BAYER S.R.L.	ROMANIA	10166	2017	01
ACIDUM ALENDRONICUM+ COLECALCIFEROLUM	ACID ALENDRONIC/ COLECALCIFEROL AUROBINDO 70 mg/2800 UI	compr.	70mg/2800UI	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10123	2017	01
ACIDUM ALENDRONICUM+ COLECALCIFEROLUM	ACID ALENDRONIC/ COLECALCIFEROL AUROBINDO 70 mg/5600 UI	compr.	70mg/5600UI	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10124	2017	01
ACIDUM ALENDRONICUM+ COLECALCIFEROLUM	ACID ALENDRONIC/ COLECALCIFEROL ZENTIVA 70 mg/2800 UI	compr.	70mg/2800UI	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10144	2017	01
ACIDUM ALENDRONICUM+ COLECALCIFEROLUM	ACID ALENDRONIC/ COLECALCIFEROL ZENTIVA 70 mg/5600 UI	compr.	70mg/5600UI	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10145	2017	01
ACIDUM IBANDRONICUM	OSSICA 3 mg	sol inj. in seringa preumpluta	3mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	10131	2017	01
ACIDUM ZOLEDRONICUM	ACID ZOLEDRONIC GENTHON 4 mg/5 ml	conc. pt. sol. perf.	4mg/5ml	GENTHON BV	OLANDA	10234	2017	01
ACIDUM ZOLEDRONICUM	ACID ZOLEDRONIC GENTHON 5 mg	sol. perf.	5mg	GENTHON BV	OLANDA	10235	2017	01
AMLODIPINUM	ALMIDEN 5 mg	compr.	5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10207	2017	01
AMLODIPINUM	ALMIDEN 10 mg	compr.	10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10208	2017	01
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC DSM SINOCHEM 125 mg/31,25 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	125mg/ 31,25mg/5ml	DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V.	OLANDA	10254	2017	01

AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC DSM SINOCHEM 250 mg/62,5 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	250mg/ 62,5mg/5ml	DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V.	OLANDA	10255	2017	01
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC DSM SINOCHEM 400 mg/57 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	400mg/ 57mg/5ml	DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V.	OLANDA	10256	2017	01
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXICILINA/ACID CLAVULANIC DSM SINOCHEM 600 mg/42,9 mg/5 ml	pulb. pt. susp. orala	600mg/ 42,9mg/5ml	DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V.	OLANDA	10257	2017	01
AMPICILLINUM	AMPICILINA ATB 500 mg	caps.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	10152	2017	01
AMPICILLINUM	AMPICILINA ATB 250 mg	caps.	250mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	10151	2017	01
APOMORFINUM	DACEPTON 10 mg/ml	sol inj. in cartus	10mg/ml	EVER NEURO PHARMA GMBH	AUSTRIA	10101	2017	01
ATORVASTATINUM	ATORVILBITIN 10 mg	compr. film.	10mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	10191	2017	01
ATORVASTATINUM	ATORVILBITIN 20 mg	compr. film.	20mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	10192	2017	01
ATORVASTATINUM	ATORVILBITIN 40 mg	compr. film.	40mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	10193	2017	01
BETAHISTINUM	VERTISAN 24 mg	compr.	24 mg	HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO.KG	GERMANIA	10100	2017	01
BIMATOPROSTUM	BIMATOPROST MYLAN 0,1 mg/ml	pic. oft., sol.	0,1mg/ml	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10243	2017	01
BISOPROLOLUM	BOREZ 5 mg	compr. film.	5mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10221	2017	01
BISOPROLOLUM	BOREZ 10 mg	compr. film.	10mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10222	2017	01
BISOPROLOLUM	BOREZ 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	10220	2017	01
BROMAZEPAMUM	BROMAZEPAM SLAVIA 3 mg	compr.	3mg	SLAVIA PHARMA S.R.L.	ROMANIA	10170	2017	01
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 4 mg	compr.	4mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10244	2017	01
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 8 mg	compr.	8mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10245	2017	01

CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 16 mg	compr.	16mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10246	2017	01
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 32 mg	compr.	32mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	10247	2017	01
CAPECITABINUM	CEREX 500 mg	compr. film.	500mg	TERAPIA SA	ROMANIA	10211	2017	01
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL AUROBINDO 3,125mg	compr. film.	3,125mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10175	2017	01
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL AUROBINDO 6,25mg	compr. film.	6,25mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10176	2017	01
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL AUROBINDO 12,5mg	compr. film.	12,5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10177	2017	01
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL AUROBINDO 25mg	compr. film.	25mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10178	2017	01
CEFUROXIMUM	APROKAM 50 mg	pulb. pt. sol. inj.	50mg	LABORATOIRES THEA	FRANTA	10108	2017	01
CLARITHROMYCINUM	ROCLARIN 500 mg	compr. film.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	10149	2017	01
CLINDAMYCINUM	DALACIN C 300 mg	caps.	300mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	10142	2017	01
CLINDAMYCINUM	DALACIN C 150 mg	caps.	150mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	10141	2017	01
COMBINATII	COLDREX MAXGRIP LEMON	pulb. pt. susp. orala		HIPOCRATE 2000 S.R.L.	ROMANIA	10133	2017	01
COMBINATII	BALANCE 1,5% GLUCOZA, 1,75 mmol/l calciu	sol. dial. perit.		FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10088	2017	01
COMBINATII	BALANCE 4,25% GLUCOZA, 1,75 mmol/l calciu	sol. dial. perit.		FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10090	2017	01
COMBINATII	BALANCE 2,3% GLUCOZA, 1,75 mmol/l calciu	sol. dial. perit.		FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10089	2017	01
COMBINATII	AMINOMIX 1 NOVUM	sol. perf.		FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10162	2017	01
COMBINATII	AMINOMIX 2 NOVUM	sol. perf.		FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	10163	2017	01

COMBINATII	NEFROSOL cu 2 mmol/l potasiu	sol. pt. hemofiltrare		B. BRAUN AVITUM AG	GERMANIA	10112	2017	01
COMBINATII	NEFROSOL cu 4 mmol/l potasiu	sol. pt. hemofiltrare		B. BRAUN AVITUM AG	GERMANIA	10113	2017	01
COMBINATII	NEFROSOL FARA POTASIU	sol. pt. hemofiltrare		B. BRAUN AVITUM AG	GERMANIA	10111	2017	01
COMBINATII	ADDAMEL NOVUM	pulb. pt. sol. perf.		FRESENIUS KABI AB	SUEDIA	10206	2017	01
COMBINATII (BETAMETHASONUM +ACIDUM SALICYILICUM)	DIPROSALIC 0,64 mg+20 mg/g	sol. cut.	0,64mg+ 20mg/g	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10102	2017	01
COMBINATII (BIMATOPROSTUM + TIMOLOLUM)	BIMATOPROST/TIMOLOL ROMPHARM 0,3 mg/5 mg/ml	pic. oft.	0,3mg/ 5mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10190	2017	01
COMBINATII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	VASITIMB 10 mg/10 mg	compr.	10mg/10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10179	2017	01
COMBINATII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	VASITIMB 10 mg/20 mg	compr.	10mg/20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10180	2017	01
COMBINATII (EZETIMIBUM + SIMVASTATINUM)	VASITIMB 10 mg/40 mg	compr.	10mg/40mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10181	2017	01
COMBINATII (FERROSI SULFAS+ ACIDUM FOLICUM)	TARDYFERON FOL 80 mg+0,350 mg	compr. elib. prel.	80mg+ 0,350mg	PIERRE FABRE MEDICAMENT	FRANTA	10104	2017	01
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM)	ISICOM 250 mg/25 mg	compr.	250mg/ 25mg	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	10140	2017	01
COMBINATII (LEVODOPUM+ CARBIDOPUM)	NAKOM 250 mg/25 mg	compr.	250mg+ 25mg	LEK PHARMACEUTICALS D.D.	SLOVENIA	10259	2017	01

COMBINATII (OXICODONUM+ NALOXONUM)	DOLNADA 10 mg/5 mg	compr. elib. prel.	10mg/5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10097	2017	01
COMBINATII (OXICODONUM+ NALOXONUM)	DOLNADA 20 mg/10 mg	compr. elib. prel.	20mg/10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10098	2017	01
COMBINATII (OXICODONUM+ NALOXONUM)	DOLNADA 40 mg/20 mg	compr. elib. prel.	40mg/20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10099	2017	01
DACARBAZINUM	DACARBAZINA LIPOMED 500 mg	pulb. pt. sol. perf.	500mg	LIPOMED GMBH	GERMANIA	10125	2017	01
DACARBAZINUM	DACARBAZINA LIPOMED 1000 mg	pulb. pt. sol. perf.	1000mg	LIPOMED GMBH	GERMANIA	10126	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR SANDOZ 75 mg	compr. film.	75mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10114	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR SANDOZ 400 mg	compr. film.	400mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10115	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR SANDOZ 600 mg	compr. film.	600mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10116	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR SANDOZ 800 mg	compr. film.	800mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10117	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR ZENTIVA 75 mg	compr. film.	75mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10200	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR ZENTIVA 400 mg	compr. film.	400mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10201	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR ZENTIVA 600 mg	compr. film.	600mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10202	2017	01
DARUNAVIRUM	DARUNAVIR ZENTIVA 800 mg	compr. film.	800mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10203	2017	01
DESLORATADINUM	DESLORATADINA AMRING 5 mg	compr. film.	5mg	AMRING FARMA SRL	ROMANIA	10092	2017	01
DEXIBUPROFENUM	SERACTIL 200 mg	compr. film.	200mg	GALENICA S.A.	GRECIA	10251	2017	01
DEXIBUPROFENUM	SERACTIL 300 mg	compr. film.	300mg	GALENICA S.A.	GRECIA	10252	2017	01
DEXIBUPROFENUM	SERACTIL 400 mg	compr. film.	400mg	GALENICA S.A.	GRECIA	10253	2017	01

DEXTROMETHORPHA-NUM	DINAREX 1,5 mg/ml	sirop	1,5mg/ml	MEDOCHEMIE ROMANIA SRL	ROMANIA	10258	2017	01
DIOSMINUM	DIOSMINA REMEDIA 600 mg	compr. film.	600mg	FARMACEUTICA REMEDIA DISTRIBUTION&LOGISTICS S.R.L.	ROMANIA	10155	2017	01
DONEPEZILUM	YASNAL 5 mg	compr. orodispersa-bile	5 mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10160	2017	01
DONEPEZILUM	YASNAL 10 mg	compr. orodispersa-bile	10 mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10161	2017	01
DONEPEZILUM	YASNAL 5 mg	compr. film.	5mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10158	2017	01
DONEPEZILUM	YASNAL 10 mg	compr. film.	10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10159	2017	01
DULOXETINUM	DOZZEX 30 mg	caps. gastrorez.	30mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10228	2017	01
DULOXETINUM	DOZZEX 60 mg	caps. gastrorez.	60mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10229	2017	01
DUTASTERIDUM	DUTASTERIDA AUROBINDO 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10091	2017	01
DUTASTERIDUM	DUSTAR 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10130	2017	01
EMTRICITABINUM+ TENOFOVIRUM DISOPROXIL	EMTRICITABINA/ TENOFOVIR DISOPROXIL ACCORD 200 mg/245 mg	compr. film.	200mg/ 245mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10094	2017	01
ENTACAPONUM	ENTACAPONA MYLAN 200 mg	compr. film.	200mg	GENERIC (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	9922	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR DR. REDDY'S 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10134	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR DR. REDDY'S 1 mg	compr. film.	1mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10135	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR ALVOGEN 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	10095	2017	01

ENTECAVIRUM	ENTECAVIR ALVOGEN 1 mg	compr. film.	1mg	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	10096	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LTD 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LTD	CIPRU	10136	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LTD 1 mg	compr. film.	1mg	PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LTD	CIPRU	10137	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR SANDOZ 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10172	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR SANDOZ 1 mg	compr. film.	1mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10173	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR AUROBINDO 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10223	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR AUROBINDO 1 mg	compr. film.	1mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10224	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR PHARMATHEN 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	10232	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR PHARMATHEN 1 mg	compr. film.	1mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	10233	2017	01
EPINEPHRINUM	ADRENALINA TERAPIA 1 mg/ml	sol. inj.	1mg/ml	TERAPIA SA	ROMANIA	10171	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB RATIOPHARM 25 mg	compr. film.	25mg	RATIOPHARM GMBH	GERMANIA	10118	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB RATIOPHARM 100 mg	compr. film.	100mg	RATIOPHARM GMBH	GERMANIA	10119	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB RATIOPHARM 150 mg	compr. film.	150mg	RATIOPHARM GMBH	GERMANIA	10120	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB MYLAN 50 mg	compr. film.	50mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10187	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB MYLAN 100 mg	compr. film.	100mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10188	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB MYLAN 150 mg	compr. film.	150mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	10189	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB SANDOZ 25 mg	compr. film.	25mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10217	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB SANDOZ 100 mg	compr. film.	100mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10218	2017	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB SANDOZ 150 mg	compr. film.	150mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10219	2017	01

ERTAPENEMUM	ERTAPENEM FRESENIUS KABI 1 g	pulb. pt. conc. pt.sol. perf.	1g	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10127	2017	01
ETIFOXINUM	STRESAM 50 mg	caps.	50mg	BIOCODEX	FRANTA	10139	2017	01
ETOPOSIDUM	SINTOPOZID 100 mg/5 ml	conc. pt. sol. perf.	100mg/5ml	ACTAVIS S.R.L.	ROMANIA	10164	2017	01
ETORICOXIBUM	GEROCOXAN 30 mg	compr. film.	30mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	10059	2017	01
ETORICOXIBUM	GEROCOXAN 60 mg	compr. film.	60mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	10060	2017	01
ETORICOXIBUM	GEROCOXAN 90 mg	compr. film.	90mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	10061	2017	01
ETORICOXIBUM	GEROCOXAN 120 mg	compr. film.	120mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	10062	2017	01
EZETIMIBUM	EZETIMIB ACCORD 10 mg	compr.	10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10216	2017	01
FACTOR IX DE COAGULARE	BETAFACT 50 UI/ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	50UI/ml	LFB - BIOMEDICAMENTS	FRANTA	10093	2017	01
IBUPROFENUM	PADUDEN SR 300 mg	caps. elib. prel.	300mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10103	2017	01
IBUPROFENUM	FASPIC 600 mg	gran. pt. sol. orala	600mg	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	10106	2017	01
IBUPROFENUM	FASPIC 400 mg	gran. pt. sol. orala	400mg	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	10105	2017	01
IBUPROFENUM	BUPROFESS 200 mg	pulbere orala	200mg	STADA M&D S.R.L.	ROMANIA	10209	2017	01
IBUPROFENUM	BUPROFESS 400 mg	pulbere orala	400mg	STADA M&D S.R.L.	ROMANIA	10210	2017	01
ISOTRETINOINUM	ISOTRETINOIN TERAPIA 10 mg	caps. moi	10mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10194	2017	01
ISOTRETINOINUM	ISOTRETINOIN TERAPIA 20 mg	caps. moi	20mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	10195	2017	01
IVABRADINUM	IVABRADINA AUROBINDO 5 mg	compr. film.	5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10121	2017	01
IVABRADINUM	IVABRADINA AUROBINDO 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10122	2017	01
IVABRADINUM	IVABRADINA LICONSA 5 mg	compr. film.	5mg	LABORATORIOS LICONSA S.A.	SPANIA	10156	2017	01

IVABRADINUM	IVABRADINA LICONSA 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	LABORATORIOS LICONSA S.A.	SPANIA	10157	2017	01
LAMIVUDINUM	LAMIVUDINA AUROBINDO 150 mg	compr. film.	150mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	10132	2017	01
LEVOCETIRIZINUM	ZENARO 0,5 mg/ml	sirop	0,5mg/ml	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	10212	2017	01
LINEZOLIDUM	LINEZOLID FRESENIUS KABI 600 mg	compr. film.	600mg	FRESENIUS KABI ROMANIA	ROMANIA	10250	2017	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL LPH 50 mg	compr.	50mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10168	2017	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL LPH 100 mg	compr.	100mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10169	2017	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL LPH 25 mg	compr.	25mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	10167	2017	01
MIFEPRISTONUM	MIFEGYNE 200 mg	compr.	200mg	EXELGYN	FRANTA	10129	2017	01
MILRINONUM	UNACOR 1 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	1mg/ml	PHARMASELECT INTERNATIONAL BETEILIGUNGS GMBH	AUSTRIA	10226	2017	01
MIRTAZAPINUM	VALDREN 30 mg	compr. film.	30mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	10204	2017	01
MIRTAZAPINUM	VALDREN 45 mg	compr. film.	45mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	10205	2017	01
MOMETASONUM	FUROAT DE MOMETAZONA SANDOZ 50 micrograme/doza	spray naz.,susp.	50microgra-me/doza	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	10128	2017	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST ALVOGEN 4 mg	compr. mast.	4mg	ALVOGEN IPCO S.AR.L.	LUXEMBURG	10185	2017	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST ALVOGEN 5 mg	compr. mast.	5mg	ALVOGEN IPCO S.AR.L.	LUXEMBURG	10186	2017	01
MOXIFLOXACINUM	MOXIFLOXACINA ROMPHARM 400 mg/250 ml	sol. perf.	400mg/ 250ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	10110	2017	01
NEBIVOLOLUM	NEBINORM 5 mg	compr.	5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	10174	2017	01
OFLOXACINUM	ROMACIN 3 mg/ml	pic. oft., sol.	3mg/ml	BIOOS ITALIA S.R.L.	ITALIA	10248	2017	01
OXALIPLATINUM	OXALIPLATIN KABI 5 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	5mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MAREA BRITANIE	10109	2017	01
PALONOSETRONUM	PALONOSETRON ALVOGEN 250 micrograme	sol inj.	250 micrograme	ALVOGEN MALTA OPERATIONS (ROW) LTD.	MALTA	10107	2017	01

PEMETREXEDUM	PEMETREXED DITROMETAMINA DR. REDDY'S 500 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	500mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10236	2017	01
PEMETREXEDUM	PEMETREXED NOVAMED 100 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	100mg	NOVAMED TRADING EOOD	BULGARIA	10237	2017	01
PEMETREXEDUM	PEMETREXED NOVAMED 500 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	500mg	NOVAMED TRADING EOOD	BULGARIA	10238	2017	01
PHENYTOINUM	FENITOINA SODICA ACCORD 50 mg/ml	sol inj./perf.	50mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10225	2017	01
POVIDONUM IODINATUM	OCULOTECT FLUID 50mg/ml	pic. oft.,sol.	50mg/ml	S.A. ALCON-COUVREUR N.V.	BELGIA	10153	2017	01
POVIDONUM IODINATUM	OCULOTECT FLUID 50mg/ml	pic. oft.,sol.	50mg/ml	S.A. ALCON-COUVREUR N.V.	BELGIA	10154	2017	01
ROPINIROLUM	ROLPRYNA EP 2 mg	compr. elib. prel.	2 mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10182	2017	01
ROPINIROLUM	ROLPRYNA EP 4 mg	compr. elib. prel.	4 mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10183	2017	01
ROPINIROLUM	ROLPRYNA EP 8 mg	compr. elib. prel.	8 mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	10184	2017	01
ROSUVASTATINUM	ROSTAT 15 mg	compr. film.	15mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	10196	2017	01
ROSUVASTATINUM	ROSTAT 30 mg	compr. film.	30mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	10197	2017	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA NEWLINE PHARMA 5 mg	compr. film.	5mg	NEWLINE PHARMA, S.L.	SPANIA	10239	2017	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA NEWLINE PHARMA 10 mg	compr. film.	10mg	NEWLINE PHARMA, S.L.	SPANIA	10240	2017	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA NEWLINE PHARMA 20 mg	compr. film.	20mg	NEWLINE PHARMA, S.L.	SPANIA	10241	2017	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA NEWLINE PHARMA 40 mg	compr. film.	40mg	NEWLINE PHARMA, S.L.	SPANIA	10242	2017	01
SERTRALINUM	SERTRALINA ACCORD 50 mg	compr. film.	50mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10198	2017	01
SERTRALINUM	SERTRALINA ACCORD 100 mg	compr. film.	100mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	10199	2017	01

TAMSULOSINUM	SELDONO 0,4 mg	caps. elib. modif.	0,4mg	ALKALOID - INT D.O.O.	SLOVENIA	10249	2017	01
TELMISARTANUM	TANYDON 40 mg	compr. film.	40mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	10230	2017	01
TELMISARTANUM	TANYDON 80 mg	compr. film.	80mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	10231	2017	01
TELMISARTANUM	TELMISARTAN TORRENT 40 mg	compr.	40mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	10214	2017	01
TELMISARTANUM	TELMISARTAN TORRENT 80 mg	compr.	80mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMANIA	10215	2017	01
TENOFOVIRUM DISOPROXIL	TENOFOVIR DISOPROXIL AUROBINDO 245 mg	compr. film.	245mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	10227	2017	01
TIOTROPIUM	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 micrograme	sol. de inhalat	2,5 micrograme	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	10138	2017	01

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenţia Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenţia de punere pe piaţă în România în trim. III 2017

DCI	Denumire Comerciala	Forma Farm.	Conc.	Firma Detinatoare	Tara Detinatoare	Nr. APP		
ATEZOLIZUMAB	TECENTRIQ 1200 mg	conc. pt. sol. perf.	1200mg/20ml	ROCHE REGISTRATION LIMITED	MAREA BRITANIE	1220	2017	01
AVELUMABUM	BAVENCIO 20 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	MAREA BRITANIE	1214	2017	01
BECLOMETASONUM+ FORMOTEROLUM+ GLICOPIRONIU BROMIDUM	TRIMBOW 87micrograme/ 5 micrograme/ 9 micrograme	sol. de inhal. presurizata	87micrograme/ 5micrograme/ 9micrograme	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.	ITALIA	1208	2017	02
CARIPRAZINUM	REAGILA 1,5 mg	caps.	1,5mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	1209	2017	01
CARIPRAZINUM	REAGILA 3 mg	caps.	3mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	1209	2017	11
CARIPRAZINUM	REAGILA 4,5 mg	caps.	4,5mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	1209	2017	21
CARIPRAZINUM	REAGILA 6 mg	caps.	6mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	1209	2017	29
EFAVIRENZUM+ EMTRICITABINUM+ TENOFOVIRUM DISOPROXIL	EFAVIRENZ/ EMTRICITABINA/ TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 600 mg/200 mg/245 mg	compr. film.	600mg/200mg/ 245mg	MYLAN S.A.S	FRANTA	1222	2017	01
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR MYLAN 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	1227	2017	02
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR MYLAN 1 mg	compr. film.	1mg	MYLAN S.A.S.	FRANTA	1227	2017	07
ENTECAVIRUM	ENTECAVIR ACCORD 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	1211	2017	02

ENTECAVIRUM	ENTECAVIR ACCORD 1 mg	compr. film.	1mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	1211	2017	05
MIDOSTAURINUM	RYDAPT 25 mg	caps. moi	25mg	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	MAREA BRITANIE	1218	2017	01
RIBOCICLIBUM	KISQALI 200 mg	compr. film.	200mg	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	MAREA BRITANIE	1221	2017	05
SOFOSBUVIRUM+ VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM	VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg	compr. film.	400mg/100mg/ 100mg	GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	1223	2017	01